



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



DOPPLERFLUXOMETRIA DA ARTÉRIA OFTÁLMICA EM GESTANTES:
CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADOR FRENTE À APNEIA INDUZIDA

CAIRO ANTÔNIO GUEDES JÚNIOR

UBERLÂNDIA

2025

CAIRO ANTÔNIO GUEDES JÚNIOR

**DOPPLERFLUXOMETRIA DA ARTÉRIA OFTÁLMICA EM GESTANTES:
CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADOR FRENTE À APNEIA INDUZIDA**

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

2025

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

G924
2025

Guedes Junior, Cairo Antonio, 1975-
Dopplerfluxometria da Artéria Oftálmica em Gestantes:
Concordância Interobservador frente à Apneia Induzida [recurso
eletrônico] / Cairo Antonio Guedes Junior. - 2025.

Orientadora: Angélica Lemos Debs Diniz.
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pós-
graduação em Ciências da Saúde.

Modo de acesso: Internet.

DOI <http://doi.org/10.14393/ufu.te.2025.619>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

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

CDU: 61

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091

Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Defesa de Tese Doutorado Nº 10/PPGCSAUDE				
Data:	10.10.2025	Hora de início:	08:00h	Hora de encerramento:	12:00h
Matrícula do Discente:	12113CSD001				
Nome do Discente:	Cairo Antônio Guedes Júnior				
Título do Trabalho:	DOPPLERFLUXOMETRIA DA ARTÉRIA OFTÁLMICA EM GESTANTES: CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADOR FRENTE À APNEIA INDUZIDA				
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, pela plataforma Google Meet, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, composta pelos Profs. Drs. Edward Araújo Júnior (Unifesp), Renato Augusto Moreira de Sá (UFF), Márcia Aires Rodrigues (UFU), Francisco Cyro Reis de Campos Prado Filho (UFU) e Angélica Lemos Debs Diniz (UFU), orientadora do candidato.

Iniciando os trabalhos a presidente da mesa, Dra. Angélica Lemos Debs Diniz, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato, agradeceu a presença dos membros da banca, 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 **Angélica Lemos Debs Diniz, Professor(a) do Magistério Superior**, em 10/10/2025, às 07:49, 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 **Francisco Cyro Reis de Campos Prado Filho, Professor(a) do Magistério Superior**, em 10/10/2025, às 10:46, 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 **Edward Araujo Júnior, Usuário Externo**, em 10/10/2025, às 10:58, 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 11/10/2025, às 11:34, 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 **Renato Augusto Moreira de Sa, Usuário Externo**, em 15/10/2025, às 13:06, 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 **6736877** e o código CRC **DC01A1D6**.

DEDICATÓRIA

À minha querida esposa Melissa e à amada filha Ana Clara, aos meus Pais, aos meus Professores e Colegas de Trabalho e às minhas pacientes e gestantes que confiam suas vidas e de seus filhos em minhas mãos. É à estes que dedico este trabalho.

AGRADECIMENTOS

À Jesus, exemplo e porto seguro constantes, que me serve de farol e acolhida todos os dias..

À Professora Doutora Angélica Lemos Debs Diniz, que não me permite ser menos do que potencialmente posso ser, que é exemplo de mãe, amiga e profissional de excelência em tudo que faz. Muito, mas muito obrigado pela amizade, carinho, lealdade e por me permitir ser parte de um capítulo na história da obstetrícia mundial.

Aos colegas Lara Rodrigues Félix e Wellington Ued Naves, por serem grandes amigos e companheiros nesta jornada. Lara foi fundamental em todo o andamento e direcionamento deste estudo. Contém comigo.

Aos alunos, Beatriz Rizzo Parreira e Davi Alves Silva, por me apoiarem e lapidar grande parte desta obra, nos oferecendo toda suas jovialidade e energia fundamentais na reta final.

Aos profissionais do Setor da Pós-Graduação em Ciências da Saúde, por todo apoio e direcionamento quando necessário.

À colega de doutorado e companheira de trabalho Emanuelle do Nascimento Santos Lima, por me apoiar e ajudar em vários momentos deste trabalho.

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.

Aos meus Mestres, sempre.

EPÍGRAFE

“Agora é o tempo da felicidade. Cada novo dia é um milagre de graça, uma taça de prazer que deve ser bebida até o fim, sem deixar para amanhã. “Tempus fugit”! Portanto, carpe diem – colha o que se inicia como quem colhe uma flor que jamais se repetirá.”

Rubem Alves

RESUMO

Objetivo: Avaliar a concordância interobservador entre dois examinadores da Dopplefluxometria da artéria oftálmica (DAO) em gestantes saudáveis em três momentos distintos: antes, durante e após apneia induzida. **Métodos:** Estudo clínico prospectivo longitudinal envolvendo 30 gestantes saudáveis. A avaliação da DAO foi conduzida por dois examinadores experientes, sem conhecimento dos resultados encontrados entre eles, em um único olho, sendo realizada em três tempos: Tempo 1 (antes da apneia), Tempo 2 (final da apneia induzida) e Tempo 3 (três minutos após o retorno à respiração normal). Foram mensurados os seguintes parâmetros: primeiro pico de velocidade sistólica (P1), segundo pico de velocidade sistólica (P2), razão de pico (PR), índice de pulsatilidade (IP), índice de resistência (IR) e velocidade diastólica final (VDF). Para análise da reprodutibilidade interobservador, utilizou-se o método de *Bland-Altman* e o coeficiente de correlação intraclasse. **Resultado:** Os achados identificaram excelente concordância interobservador para PR, IR e IP em todos os tempos analisados. Para VDF, P1 e P2, observou-se boa concordância, com pequenas variações nos limites de concordância nos três tempos. **Conclusões:** Os índices DAO apresentaram concordância interobservador para todos os índices analisados em gestantes saudáveis durante três tempos: no repouso, final da apneia induzida e após três minutos de pausa da apneia. Observou-se excelente concordância para os parâmetros PR, IP e IR em todos os tempos (T1, T2 e T3), sugerindo que podem ser utilizados com segurança na prática clínica. Os resultados deste estudo indicam que a apneia induzida é factível e poderá ser usada na análise da AO durante a gestação.

Palavras-chaves: Ultrassonografia Doppler; Artéria Oftálmica; Gestação; Reprodutibilidade de Resultados; Apneia.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the interobserver agreement between two examiners of Dopplerfluxometry of the ophthalmic artery (DOA) in healthy pregnant women at three different time points: before, during, and after induced apnea. **Methods:** Prospective longitudinal clinical study involving 30 healthy pregnant women. The DAO assessment was conducted by two experienced examiners, blinded to each other's results, in a single eye, and performed at three time points: Time 1 (before apnea), Time 2 (end of induced apnea), and Time 3 (three minutes after return to normal breathing). The following parameters were measured: first peak systolic velocity (P1), second peak systolic velocity (P2), peak ratio (PR), pulsatility index (PI), resistance index (RI), and end-diastolic velocity (EDV). The Bland-Altman method and the intraclass correlation coefficient were used to analyze interobserver reproducibility. **Results:** The findings identified excellent interobserver agreement for PR, IR, and PI at all time points analyzed. Good agreement was observed for VDF, P1, and P2, with small variations in the limits of agreement at the three time points. **Conclusions:** The DOA indices showed interobserver agreement for all indices analyzed in healthy pregnant women during three time points: at rest, at the end of induced apnea, and after a three-minute pause. Excellent agreement was observed for the PR, IP, and IR parameters at all time points (T1, T2, and T3), suggesting that they can be used safely in clinical practice. The results of this study indicate that induced apnea is feasible and can be used in the analysis of AO during pregnancy.

Keywords: doppler ultrasonography; ophthalmic artery; pregnancy; reproducibility of results; apnea.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Identificação da artéria oftálmica e avaliação Dopplerfluxométrica.....	18
Figura 2. Análise de Bland-Altman da concordância interobservador para os parâmetros Velocidade diastólica final (VDF), Peak ratio (PR), índice de pulsatilidade (IP) e índice de resistência (IR) no Tempo 1, pacientes em repouso.....	37
Figura 3. Análise de Bland-Altman da concordância interobservador para os parâmetros pico de velocidade sistólica (P1) e segundo pico de velocidade sistólica (P2) no Tempo 1, pacientes em repouso.....	38
Figura 4. Análise de Bland-Altman da concordância interobservador para os parâmetros peak ratio (PR), índice de pulsatilidade (IP) e índice de resistência (IR) no Tempo 2, no final da apneia.....	38
Figura 5. Análise de Bland-Altman da concordância interobservador para os parâmetros pico de velocidade sistólica (P1), segundo pico de velocidade sistólica (P2) e velocidade diastólica final (VDF) no Tempo 2, no final da apneia.....	39
Figura 6. Análise de Bland-Altman da concordância interobservador para os parâmetros peak ratio (PR), índice de resistência (IR) e índice de pulsatilidade (IP) no Tempo 3, após três minutos de parada da apneia.....	39
Figura 7. Análise de Bland-Altman da concordância interobservador para os parâmetros velocidade diastólica final (VDF), piso de velocidade sistólica (P1) e segundo pico de velocidade sistólica (P2) no Tempo 3, após três minutos de parada da apneia.....	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características clínicas e demográficas das gestantes e o tempo de apneia (n=30)	35
Tabela 2. Confiabilidade dos índices DAO das médias obtidas pelos dois avaliadores de forma cegada, com seus respectivos intervalos de confiança.....	40
Tabela 3. Correlação intraclasse dos índices DAO das médias obtidas pelos dois avaliadores de forma cegada, com seus respectivos intervalos de confiança.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AO	Artéria Oftálmica
DAO	Dopplerfluxometria da artéria oftálmica
CCI	Coeficiente de Correlação Intraclasse
DTC	Doppler Transcraniano
DP	Desvio Padrão
E1, E2	Examinador 1, Examinador 2
FC	Frequência cardíaca
Hz	Hertz
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
IP	Índice de Pulsatilidade
IR	Índice de Resistência
LoA	Limite de Concordância
kHz	Kilohertz
MHz	Megahertz
P2	Segundo pico de velocidade sistólica
PA	Pressão arterial
PE	Pré-eclâmpsia
PR	<i>Peak Ratio</i>
PVS	Pico de Velocidade Sistólica
RCV	Reatividade Cerebrovascular
SNC	Sistema Nervoso Central
T1, T2, T3	Tempo 1, Tempo 2, Tempo 3
UFU	Universidade Federal de Uberlândia
VDF	Velocidade Diastólica Final

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	12
2.1. Anatomia da circulação orbital	12
2.2. Doppler da artéria oftálmica	13
2.3. O teste de apneia - O que temos atualmente e quais as suas limitações?.....	18
2.4. Validação de testes diagnósticos por meio da análise interobservador.....	23
3. OBJETIVO	26
4. ARTIGO	27
4.1. Introdução	30
4.2. Metodologia.....	31
4.2.1. Análise Estatística.....	33
4.3. Resultados	34
4.3.1. Análise dos parâmetros Doppler	36
4.4. Discussão	41
4.4.1. Interpretação dos resultados e comparação com a literatura	42
4.4.2. Implicações clínicas e de pesquisa	43
4.4.3. Pontos fortes e limitações	44
4.5. Conclusões	45
4.6. Referências	45
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	59
ANEXO C – Planilha de Dados das Pacientes.....	60

1. INTRODUÇÃO

A ultrassonografia com dopplerfluxometria da artéria oftálmica (DAO) tem emergido como uma ferramenta diagnóstica de crescente relevância na obstetrícia, particularmente na avaliação da complexa fisiologia da gestação. Sua aplicação se destaca por ser um método não invasivo, acessível e de baixo custo, características que a tornam especialmente valiosas em diversos cenários clínicos, inclusive em países com recursos limitados (Matias *et al.*, 2014). A artéria oftálmica (AO), um ramo direto da artéria carótida interna (Moore *et al.*, 2010; Rhee *et al.*, 2012), possui características embriológicas, anatômicas e funcionais notavelmente semelhantes às artérias de pequeno calibre do sistema nervoso central (SNC). Essa particularidade a posiciona como uma "janela" privilegiada para explorar o comportamento vascular de vasos que, de outra forma, são de difícil acessibilidade por métodos menos invasivos. Ao longo do tempo, a DAO tem sido amplamente utilizada na complementação diagnóstica, manejo clínico e até mesmo na predição de condições obstétricas como a pré-eclâmpsia (Diniz *et al.*, 2008; Kane *et al.*, 2017; Melo *et al.*, 2023), solidificando seu papel como um método robusto para monitorar a saúde vascular materna durante a gravidez.

A gestação é um período de profundas e dinâmicas adaptações fisiológicas, que impõem alterações significativas em múltiplos sistemas do organismo materno. O sistema cardiovascular, em particular, passa por remodelações marcantes para suportar as crescentes demandas metabólicas da unidade materno-fetal. Observa-se um aumento substancial no volume circulatório, que pode atingir até 50% acima dos níveis pré-gestacionais, juntamente com modificações nos padrões vasculares e na função endotelial (Steegers *et al.*, 2010; Brown *et al.*, 2018; Jung, *et al.*, 2022). Essas adaptações são essenciais para manter a homeostase e garantir a perfusão adequada dos órgãos, incluindo o cérebro materno, que é especialmente vulnerável a disfunções em condições gestacionais de alto risco. A compreensão dessas alterações fisiológicas é fundamental para a correta interpretação dos achados do Doppler e para a identificação de desvios que possam sinalizar riscos para a gestante e o feto.

Neste cenário de avaliação da reatividade vascular, o teste de apneia induzida, ou retenção da respiração, desponta como uma metodologia promissora. Trata-se de uma abordagem não invasiva empregada para avaliar a reatividade cerebrovascular, ou seja, a capacidade dos vasos sanguíneos cerebrais de se dilatarem em resposta a um estímulo (Van Veen *et al.*, 2015). A base fisiológica desse teste reside na hipercapnia, que é o aumento do dióxido de carbono (CO₂) no sangue resultante da retenção respiratória. Em condições fisiológicas normais, a hipercapnia desencadeia uma resposta vascular, com vasodilatação

reativa nos vasos saudáveis, o que reflete a capacidade de autorregulação cerebral (Kaşıkç e Koç, 2020; Markus e Harrison, 1992). Este mecanismo, contudo, pode estar comprometido em condições de doenças que afetam o endotélio vascular. A finalidade do teste de apneia com verificação por meio do estudo arterial periférico ou central é, portanto, investigar a capacidade dos vasos responderem a esses estímulos, permitindo uma avaliação dinâmica da vasorreatividade e oferecendo *insights* sobre a integridade funcional do endotélio (Sobczyk *et al.*, 2014).

Embora a artéria cerebral média (ACM) seja tradicionalmente a mais estudada para a avaliação da reatividade cerebrovascular em diversas populações, incluindo gestantes (Marcic *et al.*, 202; Chen *et al.*, 2013), optamos por propor o uso da artéria oftálmica em nosso estudo. A escolha da AO para investigar a reatividade vasomotora frente à apneia durante o período gestacional se justifica pela notável lacuna na literatura. Até o momento, a pesquisa formal não revelou estudos que investiguem a reatividade da AO especificamente em gestantes saudáveis submetidas ao teste de apneia, nem a validação desse teste nesse grupo populacional. Além disso, a AO apresenta características anatômicas e funcionais que a mimetizam aos vasos de pequeno calibre do SNC, tornando-a um alvo estratégico e inexplorado para a compreensão das disfunções vasculares em gestantes. Essa decisão não apenas preenche uma lacuna importante no conhecimento científico, mas também oferece uma nova perspectiva sobre a avaliação da saúde cerebrovascular materna.

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 *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

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 *et al.*, 2004).

2.2. DOPPLERFLUXOMETRIA DA ARTÉRIA OFTÁLMICA (DAO)

A DAO é um método não invasivo que se baseia na ultrassonografia para analisar o fluxo sanguíneo na artéria oftálmica. Sua relevância advém da capacidade de fornecer informações cruciais sobre a saúde vascular, particularmente a reatividade arterial e a função endotelial (Kalafat *et al.*, 2018). A técnica tem sido incorporada em rotinas diagnósticas, manejo clínico e até mesmo na predição de condições, como a pré-eclâmpsia (Oliveira *et al.*, 2009). A facilidade de execução e o baixo custo a tornam uma ferramenta atraente para aplicação em larga escala, inclusive em regiões com recursos limitados (Brandão *et al.*, 2012).

No contexto da avaliação da hemodinâmica cerebral, a artéria oftálmica (DAO) tem se destacado como uma ferramenta promissora, sobretudo como método auxiliar na predição e no diagnóstico de condições como a pré-eclâmpsia. A técnica é não invasiva e possibilita a análise do fluxo sanguíneo nesse vaso, que representa um ramo da artéria carótida interna e um importante indicador da circulação cerebral.

A DAO permite a mensuração de diversos parâmetros hemodinâmicos que fornecem *insights* sobre a circulação arterial. Os principais índices incluem:

- **Índice de Resistência (IR):** Reflete a resistência ao fluxo sanguíneo na vasculatura. Valores elevados podem indicar vasoconstrição, enquanto valores baixos sugerem vasodilatação.
- **Índice de Pulsatilidade (IP):** Mede a variação do fluxo sanguíneo durante o ciclo cardíaco, representando a amplitude das variações de velocidade sanguínea. Similar ao IR, valores baixos de IP podem indicar vasodilatação, e valores altos, vasoconstrição.
- **Pico de Velocidade Sistólica (PVS ou P1):** Representa a velocidade máxima do fluxo sanguíneo durante a sístole.
- **Velocidade Diastólica Final (VDF):** Corresponde à velocidade do fluxo sanguíneo no final da diástole, sendo a menor velocidade do sangue durante a diástole.
- **Segundo Pico de Velocidade Sistólica (P2):** Um pico secundário que está presente na artéria oftálmica.
- **Peak Ratio (PR):** denominado razão entre dois picos de velocidade é calculada com o quociente entre P2 e P1 ($PR = P2/P1$). É um marcador sensível da onda de reflexão do pulso, influenciada pela rigidez arterial periférica.

Alterações nesses valores são indicativos de mudanças na impedância e padrão vascular nos vasos dilatados. Por exemplo, um aumento no IR e IP, juntamente com a diminuição do PVS e VDF, geralmente sugere vasoconstrição e hipoperfusão. A literatura já aponta que a análise dopplerfluxometria da AO pode ser utilizada para identificar modificações vasculares arteriais que ocorrem no período gestacional, em especial no grupo de mulheres gestantes hipertensas com pré-eclâmpsia. Nesse grupo de gestantes com pré-eclâmpsia está descrito sinais de hiperperfusão e queda da impedância neste território, representado pelos altos índices de PR e P2 (Brandão *et al.*, 2012; Dimitriadis *et al.*, 2023).

A análise dopplerfluxométrica da Artéria Oftálmica (AO) é realizada adotando-se a técnica descrita por Erickson *et al.* (1989), 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.

Os principais achados relacionados à técnica da DAO incluem a capacidade de refletir alterações na resistência vascular cerebral. A compreensão da metodologia é crucial, e estudos como o de Chen *et al.* (2013), detalham os procedimentos operacionais padrão, o que é essencial para a padronização e reprodutibilidade da técnica em ambientes clínicos e de pesquisa, demonstrando a importância da metodologia precisa na aquisição dos dados.

Além de seu papel diagnóstico em casos estabelecidos, a DAO tem sido investigada quanto ao seu valor preditivo para o desenvolvimento da pré-eclâmpsia. Um estudo realizado por Matias *et al.* (2014), avaliou a capacidade da DAO em identificar gestantes que posteriormente desenvolveriam a condição. Os autores demonstraram que alterações específicas nos padrões de fluxo da artéria oftálmica podem servir como indicadores precoces de risco, sugerindo que a técnica possui um papel promissor no rastreamento pré-natal. Essa capacidade de predição é de suma importância clínica, pois permite a implementação de medidas preventivas ou o monitoramento intensificado em grupos de risco, potencialmente mitigando a gravidade da doença e suas complicações. Naves *et al.* (2025) conduziram estudo prospectivo com 138 gestantes internadas com forma grave de PE para identificação do papel do DAO e fullPIERS na predição de desfechos adversos maternos. Autores observaram que o pico de velocidade sistólica (P1), o segundo pico de velocidade sistólica (P2) e a velocidade diastólica final (VDF), obtidos a partir do DAO bem como o modelo fullPIERS, foram capazes de prever desfechos maternos adversos em gestantes hospitalizadas com PE. Um ponto de corte de $P2 \geq 21,2$ cm/s proporcionou a melhor previsão de desfechos maternos adversos (Naves *et al.*, 2025).

Enquanto outros estudos podem focar na predição (Sapantzoglu *et al.*, 2025) ou no diagnóstico geral da pré-eclâmpsia (Diniz *et al.*, 2008; Chaves *et al.*, 2017; De Melo *et al.*, 2023), se distingue por sua ênfase na capacidade da DAO de detectar e discriminar entre formas menos graves e graves da doença, com lesão de órgãos alvo. A identificação precoce da severidade é vital para prevenir complicações maternas e fetais graves. Esses estudos destacam em especial a razão entre picos de velocidade (PR) como parâmetro relevante na identificação da PE, com demonstração de sinais de hiperperusão central com elevação do PR. Essas alterações hemodinâmicas na artéria oftálmica podem refletir disfunções microvasculares ou alterações na complacência arterial cerebral mais acentuadas em casos graves. Além de seu papel na predição e diagnóstico da pré-eclâmpsia, a DAO também tem sido investigada quanto à sua capacidade de avaliar a severidade da condição. Essa capacidade de discriminar casos severos é de grande relevância clínica, pois auxilia na

estratificação de risco e na condução do manejo obstétrico, contribuindo para decisões mais assertivas sobre a necessidade de intervenções e o acompanhamento materno-fetal.

A relevância da DAO na pré-eclâmpsia vai além de sua função na predição e no diagnóstico. Kane *et al.* (2017) sugerem que a análise Doppler desse vaso funciona como uma verdadeira “janela” para a avaliação da vascularização cerebral em mulheres com a doença. Essa abordagem é particularmente importante, pois as alterações hemodinâmicas detectadas na artéria oftálmica refletem disfunções microvasculares e falhas na autorregulação cerebral, características centrais da pré-eclâmpsia. Assim, a DAO oferece um método não invasivo para inferir o estado da circulação cerebral e o risco de suas complicações associadas, fundamentando fisiologicamente a relevância dos achados preditivos (Matias *et al.*, 2014) e de severidade (Diniz *et al.*, 2008).

A relação entre a DAO e a disfunção endotelial — um dos pilares da patogênese da pré-eclâmpsia — foi destacada por Brandão *et al.* (2012). Nesse estudo, os autores investigaram a associação entre os parâmetros da DAO e a avaliação da função endotelial, tanto nas formas precoces quanto nas tardias da doença. Os resultados sugerem que as alterações hemodinâmicas observadas na DAO podem refletir diretamente o grau de comprometimento endotelial. Essa capacidade de revelar a extensão da disfunção e, possivelmente, distinguir entre diferentes apresentações da pré-eclâmpsia, reforça o papel mais sofisticado da DAO no entendimento e manejo clínico da condição.

O acúmulo de evidências sobre o potencial da DAO no diagnóstico e manejo da pré-eclâmpsia levou à realização de análises de alto nível. Uma revisão sistemática com meta-análise recente, conduzida por de Melo *et al.* (2023), reuniu os resultados de diversos estudos que investigaram o uso da DAO como exame complementar na detecção da doença. Por sua abrangência, esse trabalho apresenta a estimativa mais atualizada da acurácia diagnóstica da técnica, sintetizando dados de sensibilidade e especificidade. Os autores apontaram o caráter promissor da DAO, mas ressaltaram também a heterogeneidade entre os estudos e a necessidade de padronização metodológica, aspectos fundamentais para sua validação e futura aplicação clínica em larga escala. Além disso, essa meta-análise reforça a importância de pesquisas primárias anteriores (Matias *et al.*, 2014; Diniz *et al.*, 2008), ao oferecer uma perspectiva ampla que consolida a DAO como uma ferramenta investigativa de grande valor.

A utilidade da DAO estende-se significativamente ao campo da predição da pré-eclâmpsia. Uma robusta revisão sistemática e meta-análise conduzida por Kalafat *et al.* (2018), examinou a literatura existente para consolidar o valor preditivo da DAO no

desenvolvimento da doença. Este estudo sintetizou os resultados de diversas pesquisas como o trabalho de Matias *et al.* (2014), fornecendo uma estimativa abrangente da acurácia da DAO em identificar gestantes em risco antes do surgimento dos sintomas clínicos. Os achados de Kalafat *et al.* (2018), reforçam o potencial da DAO como uma ferramenta de triagem valiosa, permitindo a estratificação de risco e a implementação precoce de estratégias de manejo e prevenção, destacando sua importância para a abordagem proativa da pré-eclâmpsia. Diferentemente da meta-análise de Melo *et al.* (2023), que se concentrou no diagnóstico complementar, esta de Kalafat *et al.* (2018), foca especificamente na predição, o que a torna um complemento essencial para a discussão sobre o rastreamento e a identificação precoce de risco.

Para a correta interpretação das alterações observadas na DAO em condições patológicas como a pré-eclâmpsia, é imperativo que existam valores de referência bem estabelecidos para a gestação normal. O estudo de Oliveira *et al.* (2009), foi fundamental nesse sentido, ao determinar os parâmetros de velocimetria da artéria oftálmica em gestantes saudáveis. Esta curva de normalidade serve como a linha de base para identificar desvios que podem indicar risco ou a presença da doença, fundamentando a utilidade da DAO tanto na predição (Matias *et al.*, 2014) quanto na avaliação da severidade (Diniz *et al.*, 2008) da pré-eclâmpsia. O principal achado deste estudo é a definição de uma faixa de valores normais para diversos parâmetros da DAO (provavelmente incluindo, mas não limitado a, índices de pulsatilidade - IP, índices de resistência - IR, velocidades de pico sistólico - PSV, e velocidades diastólicas finais -VDF, além da presença ou ausência de entalhe protodiastólico) em gestantes saudáveis ao longo das diferentes semanas gestacionais. Esses valores fornecem uma referência vital.

Carneiro *et al.* (2008) forneceram dados importantes sobre a faixa de normalidade dos parâmetros hemodinâmicos da artéria oftálmica (DAO) — como índices de pulsatilidade, índices de resistência e velocidades de fluxo — em gestantes sem complicações. Ao analisar a variação desses parâmetros ao longo da gestação, o estudo contribuiu para uma compreensão mais precisa do comportamento esperado em uma gravidez saudável.

A interpretação adequada dos achados da DAO em gestações de risco ou complicadas depende, essencialmente, da existência de valores de referência bem estabelecidos. Nesse contexto, trabalhos como os de Carneiro *et al.* (2008) e Oliveira *et al.* (2009) foram fundamentais para definir tais parâmetros em gestantes normais. Ao caracterizar detalhadamente os padrões fisiológicos de fluxo sanguíneo na artéria oftálmica, essas pesquisas criaram a base necessária para reconhecer desvios patológicos, sustentando o uso da

DAO tanto na predição (Matias *et al.*, 2014) quanto na avaliação da gravidade (Diniz *et al.*, 2008) da pré-eclâmpsia.

Nesse sentido, a DAO representa uma técnica valiosa e em constante evolução, cujos achados em estudos relevantes têm destacado sua utilidade tanto para a predição quanto para o diagnóstico complementar da pré-eclâmpsia, contribuindo significativamente para uma abordagem mais precoce e personalizada no manejo dessa complexa condição obstétrica.

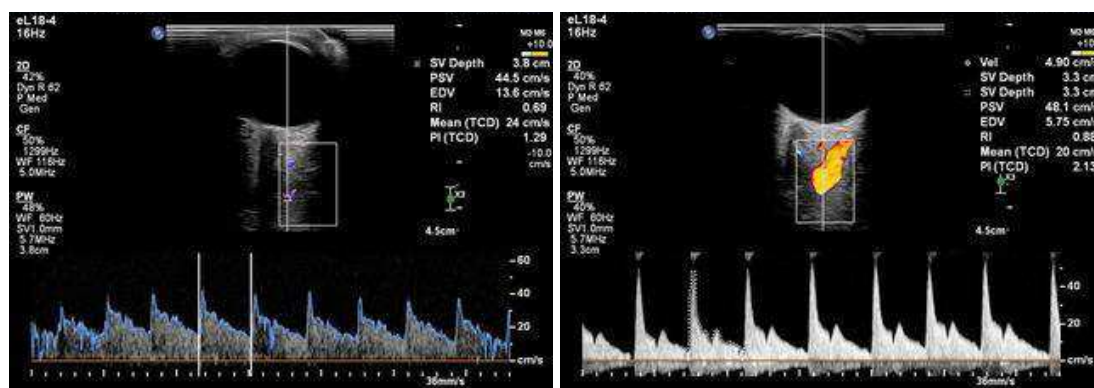


Figura 1: Identificação da artéria oftálmica e avaliação Dopplerfluxométrica.

2.3. O TESTE DE APNÉIA - O QUE TEMOS ATUALMENTE E QUAIS AS SUAS LIMITAÇÕES?

A gestação induz uma série de transformações fisiológicas no organismo materno que afetam diretamente o sistema cardiovascular e a circulação cerebral. Há um aumento no débito cardíaco, no volume sanguíneo e na taxa metabólica basal, o que demanda uma reatividade vascular cerebral adaptativa para manter a perfusão adequada e proteger o cérebro materno (Roberts, 1998). Condições patológicas, como a pré-eclâmpsia, caracterizadas por disfunção endotelial e aumento da resistência vascular, podem comprometer essa capacidade de adaptação, resultando em uma resposta vasorreativa alterada e, conseqüentemente, em maior risco de complicações cerebrovasculares (Poon *et al.*, 2019; Zatik *et al.*, 2002).

O Teste de Apneia é uma das metodologias utilizadas para avaliar a reatividade cerebrovascular (RCV), ou seja, a capacidade dos vasos sanguíneos cerebrais de dilatar ou contrair em resposta a estímulos fisiológicos, como as alterações nos níveis de dióxido de carbono (CO₂) induzidas pela apneia. A RCV é um indicador importante da saúde vascular cerebral e pode ser comprometida em diversas condições patológicas.

Nesse contexto, o teste de apneia induzida surge como uma ferramenta para avaliar a reatividade cerebrovascular. A técnica baseia-se na indução de hipercapnia pela retenção respiratória, que em indivíduos saudáveis, induz vasodilatação cerebral (Van Veen *et al.*, 2015; Sobczyk *et al.*, 2014). A capacidade de vasodilatação das arteríolas cerebrais pode ser medida indiretamente por mudanças na velocidade do fluxo sanguíneo nas principais artérias cerebrais, como a ACM e a AO (Markus e Harrison, 1992). No entanto, a literatura aponta para divergências em estudos que abordam o efeito modulador da hipercapnia no fluxo sanguíneo da artéria oftálmica (Erickson *et al.*, 1989; Totaro *et al.*, 1999). Um ponto crucial na avaliação do teste de apneia e de qualquer método de medição é a sua reprodutibilidade e a vulnerabilidade a variações. Estudos anteriores sobre a reatividade cerebrovascular por meio do Doppler da ACM frente ao teste de apneia, em voluntários não gestantes, já indicaram boa concordância do método. No entanto, especificamente para a DAO frente à apneia em gestantes, não foram encontrados estudos que pudessem servir de base para comparação, o que sublinha a necessidade de validação técnica neste grupo.

A validação dessa técnica em um grupo de gestantes saudáveis confere originalidade aos nossos dados e resultados, uma vez que a literatura carece de estudos que investiguem a reatividade da AO especificamente neste grupo com o teste de apneia. Este aspecto é um ponto forte do nosso trabalho, pois, ao estabelecer a reprodutibilidade em gestantes normais, criamos uma base sólida para futuras investigações em populações com desfechos adversos, como a pré-eclâmpsia, preenchendo uma importante lacuna de conhecimento.

Certamente, aprofundar a discussão sobre as limitações do teste de apneia é crucial para demonstrar uma compreensão crítica e rigorosa do método, especialmente no contexto da minha tese. Embora seja uma abordagem promissora e não invasiva para avaliar a reatividade cerebrovascular, o teste de apneia possui intrínsecas vulnerabilidades e desafios metodológicos que merecem ser explicitados.

Embora o teste de apneia induzida seja uma metodologia atraente pela sua simplicidade, natureza não invasiva e potencial para avaliar a reatividade cerebrovascular sem a necessidade de agentes farmacológicos, sua aplicação não é isenta de limitações. É fundamental reconhecer e discutir esses desafios para uma interpretação precisa dos resultados e para o planejamento de estudos futuros.

Uma das principais vulnerabilidades do teste de apneia reside na sua dependência da capacidade e cooperação do participante. O sucesso do teste pressupõe que o indivíduo seja capaz de manter a retenção respiratória por um período suficiente e consistente. Em populações específicas, como as gestantes, essa capacidade pode ser variável. A variação na

duração da apneia entre os indivíduos pode influenciar a magnitude da hipercapnia induzida e, consequentemente, a resposta vasodilatadora, tornando a padronização e a reprodutibilidade um desafio. Embora a elevação da cabeceira a 45 graus possa minimizar a dificuldade em manter a apneia, a heterogeneidade na capacidade individual de retenção respiratória permanece um fator a ser considerado.

Adicionalmente, a ausência de estudos comparativos diretos na literatura é uma limitação substancial. Até o momento de nossa pesquisa, não foram encontrados estudos que investigassem a reatividade da artéria oftálmica frente ao teste de apneia especificamente em gestantes, o que impede uma comparação direta dos nossos dados com achados prévios na mesma população e com a mesma metodologia. Embora existam estudos que abordem a reatividade cerebrovascular com Doppler de vasos como a artéria cerebral média (ACM) em populações não gestantes (Marcic *et al.*, 2021; Totaro *et al.*, 1999), a extrapolação desses achados para gestantes e para a artéria oftálmica requer validação específica, dada as profundas adaptações fisiológicas da gravidez.

A própria natureza do estímulo hipercapnia, embora amplamente aceita, também possui nuances que se traduzem em limitações. A literatura aponta para relatos conflitantes sobre o efeito modulador da hipercapnia ou hipocapnia no fluxo sanguíneo da artéria oftálmica (Zatik *et al.*, 2002; Erickson *et al.*, 1989). Essa divergência sugere que a resposta da AO à alteração do CO₂ pode não ser tão linear ou previsível quanto em outros vasos cerebrais, ou pode ser influenciada por fatores ainda não totalmente compreendidos. Essa incerteza na resposta fisiológica intrínseca do vaso ao estímulo da apneia pode, em certa medida, contribuir para a variabilidade dos resultados e impactar a robustez do teste como um biomarcador.

O estado atual dos estudos e achados relacionados ao teste de apneia aponta para sua ampla utilização em diversas populações para avaliar a RCV. O trabalho seminal de Markus e Harrison (1992), é um marco na pesquisa da hemodinâmica cerebral. Ele descreveu e validou uma metodologia para quantificar a reatividade cerebrovascular – a capacidade dos vasos cerebrais de dilatar ou contrair em resposta a um estímulo, geralmente variações nos níveis de dióxido de carbono (CO₂) – usando o Doppler transcraniano (DTC) e o teste de apneia como estímulo vasodilatador, demonstrou que a hipercapnia induzida pela apneia provoca uma vasodilatação cerebral que pode ser mensurada pelo DTC, consolidando o teste de apneia como uma ferramenta não invasiva e replicável para a avaliação da RCV. A partir dessa base metodológica, inúmeras pesquisas têm explorado a RCV em diversas condições, incluindo a gestação e a pré-eclâmpsia.

Essa abordagem tornou-se um padrão em muitos laboratórios de pesquisa. Sobczyk *et al.* (2014), oferecem uma visão mais abrangente sobre os métodos de avaliação da RCV, reforçando a relevância do teste de apneia nesse contexto. em uma revisão abrangente sobre a avaliação da RCV em humanos, discutindo a variedade de métodos disponíveis para induzir a vasodilatação cerebral e diferentes técnicas para sua mensuração. Este panorama mais amplo contextualiza o teste de apneia como uma das abordagens mais utilizadas e bem caracterizadas para a investigação da RCV, reforçando sua relevância na pesquisa hemodinâmica cerebral.

A aplicação do teste de apneia na gravidez, particularmente em pacientes com pré-eclâmpsia, tem sido objeto de investigação. Van Veen *et al.* (2015), preenche uma importante lacuna, aplicando a técnica consolidada por Markus e Harrison (1992), e contextualizada por Sobczyk *et al.* (2014), ao cenário específico da gravidez, com foco na pré-eclâmpsia. O principal objetivo é investigar como a capacidade de resposta dos vasos cerebrais é afetada por essa condição. O estudo valida o uso do teste de apneia como uma ferramenta para avaliar a reatividade cerebrovascular especificamente em gestantes. Isso é importante porque a fisiologia da gravidez, com suas alterações hemodinâmicas e hormonais, pode influenciar a RCV. O estabelecimento de um padrão de RCV em gestantes normais é um pré-requisito para identificar desvios em gestantes com pré-eclâmpsia. A pesquisa demonstrou diferenças significativas na resposta cerebrovascular ao estímulo da apneia entre gestantes saudáveis e aquelas com pré-eclâmpsia. Em geral, espera-se que a pré-eclâmpsia, com sua característica disfunção endotelial e alterações na autorregulação cerebral, resulte em uma RCV comprometida ou exacerbada.

De forma mais específica, Kaşıkç e Koç (2020), aprofundaram a investigação da reatividade vasomotora na própria artéria oftálmica, estabelecendo uma conexão direta entre o Teste de Apneia, a DAO e as alterações hemodinâmicas relevantes para a pré-eclâmpsia. O estudo investiga se a AO demonstra sua própria capacidade de reatividade vasomotora, ou seja, sua habilidade de dilatar ou contrair em resposta a estímulos fisiológicos (como o teste de apneia, que causa hipercapnia). Isso é fundamental porque, se a AO possui uma reatividade mensurável, suas alterações podem ser um indicador sensível de disfunção sistêmica ou cerebral. Seus achados demonstram que a artéria oftálmica é capaz de exibir respostas dinâmicas a estímulos, reforçando ainda mais o conceito de que esta artéria serve como uma 'janela' funcional para a vascularização cerebral (Kane *et al.*, 2017). A capacidade de avaliar a reatividade da artéria oftálmica, portanto, abre novas perspectivas para compreender as

alterações hemodinâmicas e a disfunção endotelial associadas à pré-eclâmpsia, e pode fornecer biomarcadores adicionais para o manejo clínico.

Embora Marcic *et al.* (2021), tenha focado em um contexto diferente (pós-infecção por SARS-CoV-2), o estudo reforça a aplicabilidade da metodologia de avaliação da RCV utilizando Doppler e o teste de apneia, validando conceitualmente a abordagem para diversas condições clínicas. O fato de um estudo tão recente (2021) continuar utilizando o teste de apneia e o Doppler transcraniano para avaliar a RCV reforça a ideia de que essa é uma metodologia consolidada, reconhecida e ainda amplamente aplicada na pesquisa da hemodinâmica cerebral. Isso valida ainda mais a escolha metodológica para esta tese.

Embora a COVID-19 e a pré-eclâmpsia sejam doenças distintas, ambas são conhecidas por causar disfunção endotelial e ter impactos sistêmicos, incluindo o envolvimento cerebrovascular. O estudo de Marcic *et al.* (2021), demonstra que a RCV pode ser um biomarcador sensível para detectar disfunções cerebrovasculares resultantes de condições sistêmicas, o que é um paralelo importante para a pré-eclâmpsia.

No entanto, é imperativo discutir as limitações atuais do teste de apneia, incluindo os desafios metodológicos, restrições de aplicação e lacunas nos conhecimentos existentes. Um dos principais desafios reside na sua variabilidade e reprodutibilidade. O estudo de Totaro *et al.* (1999), aborda uma questão crítica para a validação de qualquer ferramenta de medição: a reprodutibilidade. Especificamente, eles investigaram o quão consistente são as medições da reatividade cerebrovascular utilizando diferentes métodos de estímulo com o Doppler transcraniano (DTC). Para que os resultados obtidos com o teste de apneia sejam confiáveis e úteis, seja em pesquisa ou na prática clínica, é imprescindível que eles possam ser consistentemente replicados sob as mesmas condições. Ao avaliar a reprodutibilidade, o estudo contribui para a validação das técnicas de medição da RCV. Se um método não é reprodutível, ele não pode ser usado de forma consistente para detectar pequenas mudanças fisiológicas ou patológicas, o que comprometeria sua utilidade.

Uma limitação relevante, que permanece fonte de controvérsias, foi destacada por Zatik *et al.* (2002). Enquanto estudos mais recentes, como o de Van Veen *et al.* (2015), indicam que a pré-eclâmpsia está associada a alterações na reatividade cerebrovascular (RCV), Zatik *et al.* (2002) não observaram essa modificação. Esse resultado abre espaço para uma discussão mais aprofundada sobre as complexidades envolvidas na avaliação da RCV em pacientes com pré-eclâmpsia. No estudo, os autores relataram ausência de evidências de alteração da reatividade cerebrovascular com o uso do teste de apneia. Tal achado, quando comparado a outras pesquisas, levanta questões importantes sobre a sensibilidade desse

método para identificar alterações sutis ou específicas da RCV na doença, além de ressaltar o impacto de diferenças metodológicas que podem explicar a divergência de resultados.

O estudo de Zatik *et al.* (2002), utilizando o teste de apneia em pacientes com pré-eclâmpsia, não encontrou evidências de alteração significativa na reatividade cerebrovascular. Essa divergência de achados pode ser atribuída a uma série de fatores, incluindo diferenças nas características da população estudada, na metodologia empregada (como os parâmetros específicos de RCV avaliados ou a gravidade da pré-eclâmpsia), ou mesmo no poder estatístico dos estudos. A presença de resultados conflitantes na literatura ressalta a complexidade da fisiopatologia da pré-eclâmpsia e a necessidade de padronização metodológica para uma compreensão mais precisa das alterações hemodinâmicas cerebrais associadas a essa condição.

Essa divergência destaca a necessidade de mais pesquisas, com metodologias padronizadas e amostras maiores, para elucidar o verdadeiro papel do teste de apneia como um marcador de RCV em gestantes com pré-eclâmpsia. As restrições de aplicação podem incluir a dificuldade de padronizar a duração e a profundidade da apneia em todos os pacientes, além da possível necessidade de treinamento do paciente para a realização do teste de forma consistente. A interpretação dos resultados também pode ser desafiadora devido a fatores como a idade do paciente, comorbidades e a presença de outros estímulos fisiológicos que podem influenciar a RCV.

Em conclusão, embora o teste de apneia seja uma ferramenta estabelecida para a avaliação da RCV, sua aplicação e interpretação na gravidez e, especificamente, na pré-eclâmpsia, ainda requerem mais investigação para superar as limitações metodológicas e resolver as inconsistências nos achados existentes, fortalecendo sua utilidade clínica.

Em suma, as limitações do teste de apneia induzida incluem a variabilidade na capacidade de retenção respiratória dos indivíduos, a escassez de estudos comparativos específicos em gestantes utilizando a artéria oftálmica, e as incertezas inerentes à resposta fisiológica do vaso ao estímulo hipercapnico. Reconhecer e discutir esses pontos é crucial para o aprofundamento da pesquisa e para o desenvolvimento de protocolos mais robustos que possam mitigar tais desafios e maximizar o potencial diagnóstico e prognóstico dessa valiosa ferramenta.

2.4- VALIDAÇÃO DE TESTES DIAGNÓSTICOS POR MEIO DA ANÁLISE INTEROBSERVADOR

A validação de testes diagnósticos em estudos observacionais e experimentais é um componente essencial da pesquisa clínica, visando avaliar o desempenho de novos métodos diagnósticos, muitas vezes comparando com o padrão de referência (*gold standard*). A metodologia adequada permite estimar a acurácia diagnóstica, enquanto a análise da reprodutibilidade interobservador avalia a consistência entre diferentes avaliadores ou leitores.

A análise interobservador é crítica para validar a reprodutibilidade de testes diagnósticos e as principais medidas utilizadas para avaliar a performance de concordância de dados contínuos são Coeficiente de correlação intraclassa (CCI) que é indicado para mensurações contínuas feitas por dois ou mais avaliadores, bem como os Gráficos de Bland-Altman que avaliam o nível de concordância e a presença de viés sistemático entre medidas. O CCI avalia o quão consistentemente as medições variam juntas, ou seja, se a ordem das medições é a mesma, mas os valores podem ser diferentes. Pode-se adotar dois tipos de escalas de interpretação: uma proposta por Cicchetti (1994), sendo classificada ICCI<0,40: Ruim; 0,40 - 0,59: Regular; 0,60 - 0,74: Bom e 0,75 - 1,00: Excelente, outra proposta por Koo (2016), onde < 0,50: ruim, entre 0,50 e 0,75: moderado, entre 0,75 e 0,90: bom e > 0,90: excelente.

Vale ressaltar algumas condições essenciais para manter o rigor metodológico do estudo: o cegamento dos avaliadores: fundamental para evitar viés de aferição; a calibração prévia dos observadores: reduz variações na interpretação e a repetição do teste: em diferentes momentos, pode ajudar a estimar a confiabilidade intraobservador.

A combinação entre medidas de acurácia diagnóstica e reprodutibilidade fortalece a evidência da utilidade de novos testes na prática médica.

A importância da validação de testes diagnósticos na área de estudo, especialmente em contextos clínicos como a obstetria e a pesquisa de novas ferramentas como a DAO, é inquestionável. Testes diagnósticos confiáveis são a base para decisões clínicas precisas, permitindo o correto diagnóstico, a estratificação de risco e o monitoramento eficaz dos pacientes. A validade de um teste depende não apenas de sua acurácia intrínseca, mas também de sua reprodutibilidade e consistência, particularmente quando múltiplas pessoas (observadores) estão envolvidas na sua aplicação ou interpretação.

A análise interobservador é utilizada para validar testes diagnósticos ao quantificar o grau de concordância entre as medições ou interpretações feitas por dois ou mais observadores independentes que aplicam o mesmo método a um conjunto idêntico de casos. Essa análise é fundamental para assegurar que os resultados de um teste são consistentes,

independentemente de quem o esteja realizando ou interpretando. Se a concordância interobservador for baixa, a utilidade clínica do teste fica comprometida, pois seus resultados poderiam variar significativamente dependendo do profissional que o aplica.

A metodologia e critérios de avaliação da análise interobservador são bem estabelecidos na bioestatística. Uma das ferramentas mais amplamente reconhecidas para avaliar a confiabilidade de classificações ou medições feitas por diferentes avaliadores é a Correlação Intraclassa (CCI). Shrout e Fleiss (1979), apresentaram e popularizaram o uso da CCI para avaliar a confiabilidade do avaliador. A CCI mede a consistência ou a concordância de medições feitas por vários observadores. Valores mais altos de CCI (tipicamente acima de 0,75) indicam boa a excelente concordância, enquanto valores mais baixos sugerem que as medições são influenciadas pela variabilidade entre os observadores.

Outra técnica estatística robusta para avaliar a concordância entre dois métodos de medição, ou entre observadores que aplicam o mesmo método de forma independente, é o gráfico de Bland-Altman. Proposto por Bland e Altman em 1986, esse recurso combina análise visual e quantitativa, permitindo a comparação direta entre diferentes métodos de mensuração clínica. Embora originalmente desenvolvida para comparar dois métodos, a técnica é amplamente adaptada para avaliar a concordância entre observadores ao analisar a diferença média entre as medições de dois observadores e os limites de concordância (± 1.96 desvios-padrão da diferença média). Essa abordagem não apenas quantifica a magnitude da discordância, mas também permite identificar quaisquer vieses sistemáticos (uma média de diferença significativamente diferente de zero) ou padrões relacionados à magnitude da medição.

Para o campo de estudo da DAO e o Teste de Apneia, a aplicação dessas análises de validação é crítica. Por exemplo, a reprodutibilidade das medições de velocidade de fluxo ou índices de pulsatilidade da artéria oftálmica realizadas por diferentes ultrassonografistas (análise interobservador) ou pelo mesmo ultrassonografista em momentos distintos (análise intraobservador) é um pré-requisito para a confiabilidade clínica da DAO. Da mesma forma, a consistência na obtenção e interpretação dos parâmetros da RCV derivados do Teste de Apneia por diferentes operadores é vital.

Os principais achados e conclusões de estudos que utilizaram a análise interobservador para validar testes diagnósticos relevantes ao campo de estudo frequentemente demonstram a variabilidade inerente às medições realizadas por diferentes indivíduos e destacam a importância do treinamento e da padronização dos protocolos. Embora as referências fornecidas não incluam estudos específicos que aplicaram diretamente a análise

interobservador para validar a DAO ou o Teste de Apneia em pré-eclâmpsia, a presença das obras de Shrout e Fleiss (1979) e Bland e Altman (1986), indica a intenção de aplicar essas metodologias rigorosas. Conclui-se que, para que um teste diagnóstico como a DAO ou a avaliação da RCV pelo Teste de Apneia seja amplamente aceito e aplicado na prática clínica, é imprescindível demonstrar alta confiabilidade interobservador. A ausência dessa validação pode levar a resultados inconsistentes, diagnósticos incorretos e, consequentemente, a decisões clínicas subótimas. Portanto, a incorporação da análise interobservador na tese, não apenas reforça a validade interna dos achados, mas também amplia a robustez metodológica do campo, contribuindo para que essas técnicas possam ser implementadas de forma mais segura e eficaz.

3. OBJETIVO

Avaliar a concordância interobservador na avaliação da Dopplerfluxometria da artéria oftálmica (DAO) em gestantes saudáveis frente à apneia induzida.

4. ARTIGO

**DOPPLERFLUXOMETRIA DA ARTÉRIA OFTÁLMICA EM GESTANTES:
CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADOR FRENTE À APNEIA INDUZIDA**

Título: Dopplerfluxometria da artéria oftálmica em gestantes: Concordância interobservador frente à apneia induzida

Autores:

Cairo Antônio Guedes Júnior¹²

Lara Rodrigues Félix¹²

Wellington Ued Naves¹²

Beatriz Rizzo Parreira¹

Davi Alves Silva¹

Angélica Lemos Debs Diniz^{12*}

Afiliações:

¹ Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia, Minas Gerais, Brasil

² Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia, Minas Gerais, Brasil

Autora Correspondente:

Angélica Lemos Debs Diniz, MD, PhD

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

E-mail: angelicadiniz@ufu.br

Palavras-chaves: ultrassonografia doppler; artéria oftálmica; gestação; reprodutibilidade dos testes; apneia.

RESUMO:

Objetivo: Avaliar a concordância interobservador entre dois examinadores da Dopplerfluxometria da artéria oftálmica (DAO) em gestantes saudáveis em três momentos distintos: antes, durante e após apneia induzida. **Métodos:** Estudo clínico prospectivo longitudinal envolvendo 30 gestantes saudáveis. A avaliação da DAO foi conduzida por dois examinadores experientes, sem conhecimento dos resultados encontrados entre eles, em um único olho, sendo realizada em três tempos: Tempo 1 (antes da apneia), Tempo 2 (final da apneia induzida) e Tempo 3 (três minutos após o retorno à respiração normal). Foram mensurados os seguintes parâmetros: primeiro pico de velocidade sistólica (P1), segundo pico de velocidade sistólica (P2), razão entre picos de velocidade (PR), índice de pulsatilidade (IP), índice de resistência (IR) e velocidade diastólica final (VDF). Para análise da reprodutibilidade interobservador, utilizou-se o método de Bland-Altman e Correlação intraclasse. **Resultado:** Os achados identificaram excelente concordância interobservador para PR, IR e IP em todos os tempos analisados. Para VDF, P1 e P2, observou-se boa concordância, com pequenas variações nos limites de concordância nos três tempos. **Conclusões:** Os índices DAO apresentaram concordância interobservador para todos os índices analisados em gestantes saudáveis durante três tempos: no repouso, final da apneia induzida e após três minutos de pausa da apneia. Observou-se excelente concordância para os parâmetros PR, IP e IR em todos os tempos (T1, T2 e T3), sugerindo que podem ser utilizados com segurança na prática clínica. Os resultados deste estudo indicam que a apneia induzida é factível e poderá ser usada na análise da AO durante a gestação.

INTRODUÇÃO

A artéria oftálmica (AO) é um ramo direto da artéria carótida interna¹ e apresenta características embriológicas, anatômicas e funcionais semelhantes às artérias de pequeno calibre do sistema nervoso central (SNC)². A avaliação do padrão vascular do SNC tem sido amplamente realizada por meio da ultrassonografia com Dopplerfluxometria da artéria oftálmica (DAO), uma ferramenta valiosa para explorar o comportamento das artérias de pequeno calibre, que geralmente apresentam difícil acessibilidade por métodos menos invasivos³. Além disso, o DAO é um exame de curva de aprendizado curta, facilitando sua implementação em larga escala^{4,5} e por ser um exame não invasivo, já descrito como reprodutível e de baixo custo, torna-o especialmente relevante em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento com recursos limitados⁶.

Compreender a reatividade das artérias de pequeno calibre do SNC é essencial, especialmente entre gestantes que apresentam risco aumentado para doenças vasculares que comprometem o endotélio, o sistema cardiovascular e a reatividade arterial, como a pré-eclâmpsia (PE) e a eclâmpsia^{7,8,9}. Sabe-se que essas condições estão associadas a altas taxas de morbimortalidade materno-fetal em todo o mundo^{10,11}. O DAO já tem sido amplamente utilizado na complementação diagnóstica, manejo clínico e predição da PE¹². A hipercapnia, por sua vez, normalmente desencadeia uma resposta endotelial arterial com vasodilatação reativa nos vasos saudáveis, porém esse mecanismo pode estar comprometido em condições patológicas que afetam o endotélio vascular¹³.

A apneia induzida, ou retenção da respiração, é um teste que tem sido empregado na avaliação da reatividade arterial cerebrovascular, permitindo investigar a capacidade dos vasos sanguíneos cerebrais de se dilatarem em resposta a estímulos, como a hipercapnia¹⁴. Em gestantes saudáveis, espera-se uma queda da impedância vascular e vasodilatação na AO

durante a apneia. Um estudo prévio avaliou o padrão Doppler da artéria cerebral média em mulheres com PE e detectou uma resposta alterada à apneia, evidenciada por vasodilatação escassa e, em alguns casos, vasoconstrição¹⁵. No entanto, até o momento do que sabemos, não foram encontrados estudos na literatura que investiguem a reatividade da AO frente ao teste de apneia em gestantes saudáveis, tampouco há validação desse teste nesse grupo populacional.

Diante dessa lacuna na literatura, torna-se relevante o desenvolvimento e a padronização de técnicas que permitam avaliar a reatividade das artérias do SNC, possibilitando a extrapolação de achados para futuras aplicações clínicas, especialmente na compreensão das disfunções vasculares em gestantes com PE. Propomos que a análise do DAO diante da apneia e hipercapnia possa ser uma ferramenta promissora não apenas para o diagnóstico da PE, mas também para testes de novas drogas vasoativas e um aprofundamento na investigação do comportamento das artérias do SNC, tanto em gestantes quanto em não gestantes.

O atual estudo tem como objetivo descrever a aplicabilidade técnica do teste de apneia com avaliação da concordância interobservador do DAO em gestantes sem desfechos adversos ao longo do pré-natal.

METODOLOGIA

Estudo clínico prospectivo longitudinal que incluiu 30 gestantes recrutadas de forma consecutiva e arbitrária durante o acompanhamento pré-natal de rotina nos serviços públicos da cidade de Uberlândia. Estudo avaliará a concordância interobservador da DAO em gestantes sem desfechos adversos durante o pré-natal.

A seleção das participantes foi realizada sem critérios de randomização, garantindo diversidade na amostra. Todas as gestantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes de sua inclusão no estudo, que foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia (Número de aprovação: 65300621.2.0000.5152), em conformidade com as diretrizes da Declaração de Helsinque.

A população do estudo foi composta por gestantes normotensas, gestação única, com idade gestacional superior a 20 semanas, determinada por ultrassonografia do primeiro trimestre. Foram excluídas da pesquisa gestantes com histórico de doenças crônicas, tabagistas, uso recente de medicação vasoativa, pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou diastólica ≥ 90 mmHg no momento da avaliação, gestantes que apresentaram desfechos adversos ao longo do pré-natal, além daquelas que não conseguissem realizar a manobra de retenção respiratória. As características maternas registradas incluíram idade, cor/raça, peso, altura, idade gestacional, pressão arterial sistólica e diastólica e frequência cardíaca materna, visando caracterizar a amostra e identificar potenciais fatores de confusão que poderiam influenciar os resultados. Todas as gestantes foram acompanhadas até o parto para garantir ausência de desfechos adversos.

A avaliação DAO foi realizada por dois examinadores experientes e independentes, com mais de 10 anos de expertise, que desconheciam as medições um do outro. A obtenção das medidas ocorreu em um único olho de cada participante, com medições realizadas no mesmo olho pelos dois examinadores e em três momentos distintos: Tempo 1 (T1), antes da retenção respiratória; Tempo 2 (T2), ao final da apneia induzida; e Tempo 3 (T3), três minutos após o retorno da respiração normal. O intervalo entre as avaliações realizadas pelos dois examinadores foi de 20 minutos, garantindo que as medições fossem feitas de forma cegada, minimizando vieses.

A análise da DAO foi realizada por meio do equipamento ultrassonográfico *Philips Affiniti 70 G*, seguindo a técnica descrita por Erickson *et al* modificada¹⁶. Para padronização dos exames, as participantes foram posicionadas em decúbito dorsal, com elevação da cabeceira a 45 graus, após um período de repouso de 10 minutos. Utilizou-se um transdutor de 12 MHz, posicionado transversalmente sobre a pálpebra fechada, sem exercer pressão sobre o globo ocular. Foi aplicada uma pequena quantidade de gel para garantir a qualidade da aquisição das imagens. O vaso foi identificado por meio do Doppler colorido e imagens foram obtidas para avaliação espectral, registrando quatro ondas. Os parâmetros técnicos foram padronizados com ângulo da amostra volumétrica inferior a 20 graus, filtro do Doppler pulsado de 50 Hz, frequência de repetição de pulso de 5 MHz, amostra volumétrica de 2 mm e índices mecânico e térmico inferiores a 1.0.

Para quantificação das ondas de velocidade de fluxos nos três tempos (T1, T2 e T3), foi definido o registro de quatro ondas semelhantes nos três tempos e a partir disso feita aquisição automática na maioria dos índices e velocidades a seguir: primeiro pico de velocidade sistólica (P1), segundo pico de velocidade sistólica (P2), *peak ratio* (PR), definido como o quociente entre P2 e P1 ($PR = P2/P1$), índice de pulsatilidade (IP), índice de resistência (IR) e velocidade diastólica final (VDF). Após a obtenção das medições em T1, as participantes foram instruídas a realizar retenção respiratória sem inspiração profunda, registrando-se o tempo de apneia de cada gestante em segundos. Novas medições foram realizadas ao final da apneia (T2) e após três minutos de recuperação (T3), garantindo a avaliação dinâmica da vasorreatividade da AO.

Análise Estatística

O cálculo do tamanho amostral foi conduzido utilizando o software G-Power 3.1.9.4 (Franz Faul, Universität Kiel, Germany). Para estabelecer um número adequado de

participantes, o cálculo foi realizado considerando um teste bicaudal, erro alfa de 0.05 e poder estatístico de 80%, resultando na inclusão de 30 gestantes. Para as variáveis contínuas foram calculadas médias, desvios padrão e intervalos de confiança.

Realizado teste de normalidade para as variáveis contínuas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para avaliar a concordância interobservador, foi utilizada a análise de Bland-Altman, permitindo a quantificação da média das diferenças (bias) e dos limites de concordância (LoA) entre os métodos de medição empregados pelos examinadores. A correlação intraclass (CCI) também foi avaliada com modelo bicaudal com seus respectivos intervalos de confiança da correlação para todos os índices Doppler nos três tempos analisados. A confiabilidade de uma medida isolada feita por cada um dos avaliadores sendo adotado confiabilidades fraca, moderada, boa ou excelente frente a ICC $<0,50$; $0,50-0,75$; $0,75-0,90$ e $>0,90$, respectivamente.

A análise estatística foi conduzida por meio do programa MedCalc^r e adotou-se um nível de significância de 95%.

RESULTADOS

Foram avaliadas um total de 30 gestantes, das quais todas completaram o protocolo do estudo sem perdas de seguimento. A média de idade das participantes foi de 27,53 anos ($\pm 5,1$), variando entre 18 e 42 anos. O peso médio foi de 75.230 g (± 16.063), e o índice de massa corporal (IMC) médio foi de 28,22 kg/m² ($\pm 4,9$),

A idade gestacional média das participantes foi de 28,83 semanas ($\pm 5,8$). A idade gestacional em dias apresentou média de 2,63 dias ($\pm 2,1$). As médias das pressões arteriais sistólica e diastólica foram 106,16 mmHg ($\pm 10,1$) e 70,83 mmHg ($\pm 8,1$), respectivamente. A frequência cardíaca materna média foi de 78,63 bpm ($\pm 9,8$).

O tempo médio de apneia induzida foi de 15,51 segundos ($\pm 3,87$) para o examinador 1 e 14,91 segundos ($\pm 5,03$) para o examinador 2.

As características clínicas e demográficas, bem como o tempo de apneia obtido pelas 30 gestantes durante as duas avaliações realizadas pelos dois examinadores estão expressas na Tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas e demográficas das gestantes e o tempo de apneia (n=30)

Variáveis	\bar{x} ($\pm DP$)
Idade materna (anos)	27,53 ($\pm 5,1$)
Peso (gramas)	75.230 (± 16.063)
IMC (kg/m ²)	28,22 ($\pm 4,9$)
Idade gestacional (semanas)	28,83 ($\pm 5,8$)
Idade gestacional (dias)	2,63 ($\pm 2,1$)
Pressão arterial sistólica (mmHg)	106,16 ($\pm 10,1$)
Pressão arterial diastólica (mmHg)	70,83 ($\pm 8,1$)
Frequência cardíaca (BPM)	78,63 ($\pm 9,8$)
Tempo apneia Avaliador 01	15,51 ($\pm 3,87$)
Tempo apneia Avaliador 02	14,91 ($\pm 5,03$)

Abreviações: IMC (Índice de Massa Corporal); DP (Desvio Padrão).

Análise dos Parâmetros Doppler

A análise estatística dos dados coletados nos diferentes tempos de avaliação (T1, T2 e T3) demonstrou distintos níveis de concordância interobservador entre os métodos de medição utilizados pelo examinador 1 (E1) e examinador 2 (E2) para os parâmetros avaliados.

Para o tempo da primeira avaliação T1, observou-se excelente concordância para os parâmetros VDF (Média: 0.0, LoA: -3.7 a +3.8), PR (Média: -0.02, LoA: -0.15 a +0.11), IP (Média:0.0, LoA:-0.58 a +0.55) e IR (Média: 0.00, LoA: -0.09 a +0.10) (Figura 2). Os parâmetros P1 (Média: 0.7, LoA: -11.0 a +12.5) e P2 (Média: -0.5, LoA: -7.0 a +5.9) demonstraram boa concordância, embora com limites de concordância mais amplos (Figura 3).

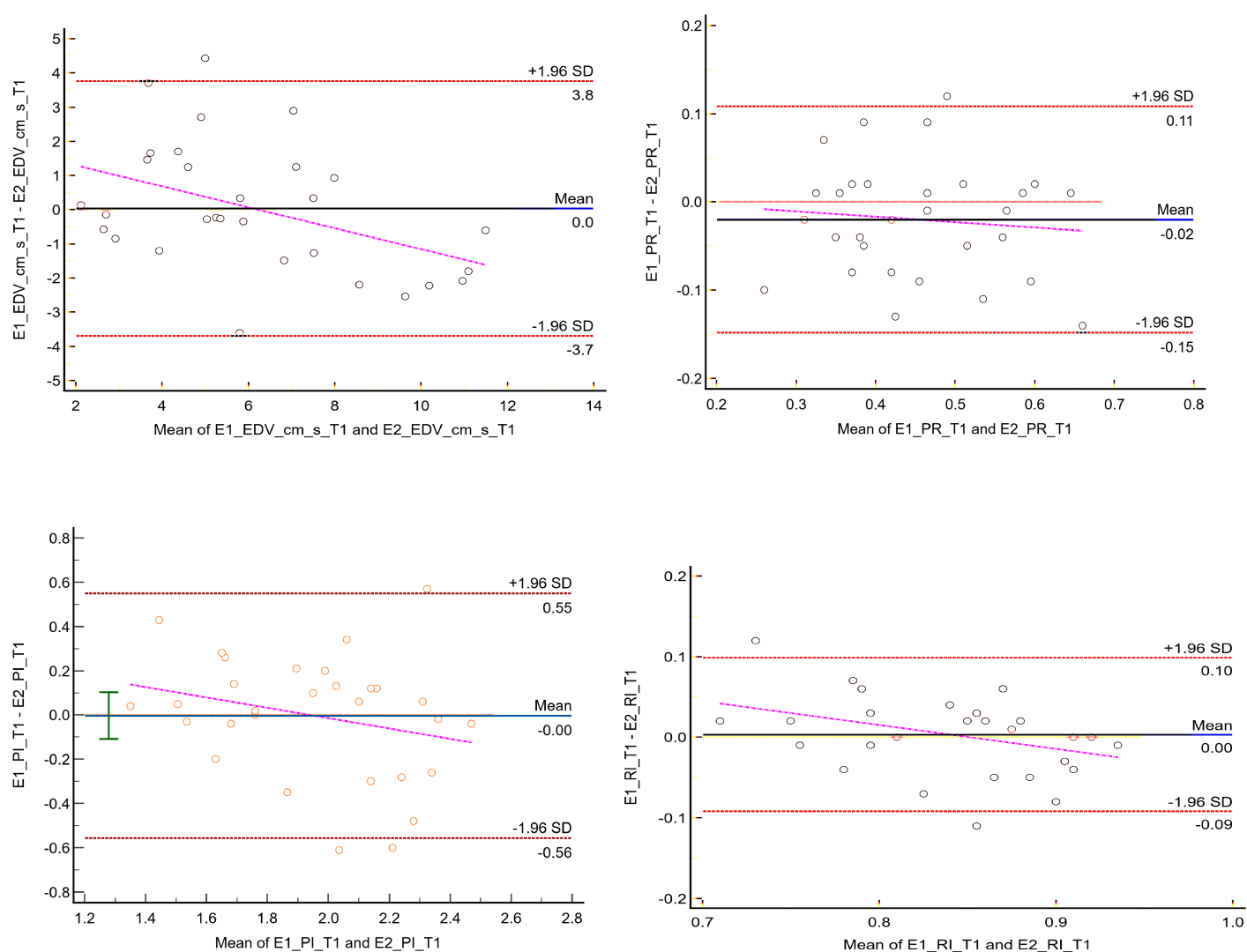


Figura 2: Análise de Bland-Altman da concordância interobservador para os parâmetros Velocidade diastólica final (VDF), Peak ratio (PR), índice de pulsatilidade (IP) e índice de resistência (IR) no Tempo 1, pacientes em repouso.

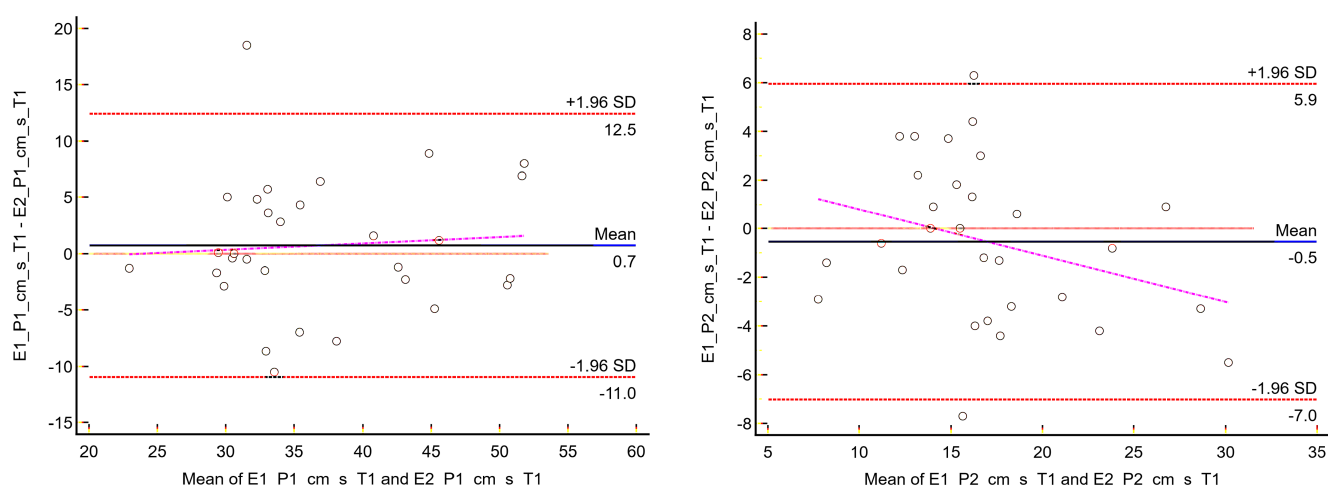


Figura 3: Análise de Bland-Altman da concordância interobservador para os parâmetros pico de velocidade sistólica (P1) e segundo pico de velocidade sistólica (P2) no Tempo 1, pacientes em repouso.

Para T2, avaliação dos parâmetros após a apneia induzida, a análise revelou excelente concordância para PR (Média: -0.02, LoA: -0.23 a +0.18), IP (Média:-0.06, LaA: -0.54 a 0.42) e IR (Média: -0.01, LoA: -0.11 a +0.08) (Figura 4). Boa concordância foi observada para P1 (Média: 0.6, LoA: -12.9 a +14.1), P2 (Média: -0.8, LoA: -12.4 a +10.8) e VDF (Média: 0.4, LoA: -3.5 a +4.4) (Figura 5).

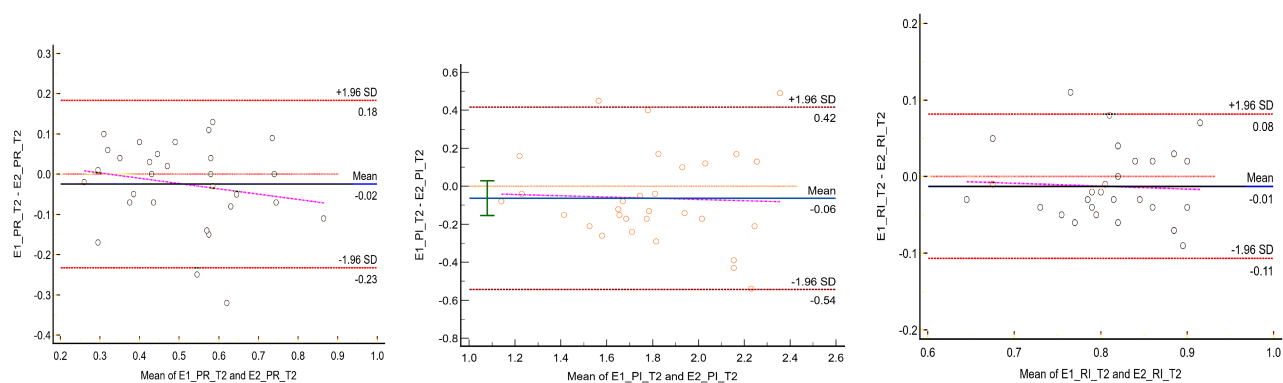


Figura 4: Análise de Bland-Altman da concordância interobservador para os parâmetros peak ratio (PR), índice de pulsatilidade (IP) e índice de resistência (IR) no Tempo 2, no final da apneia.

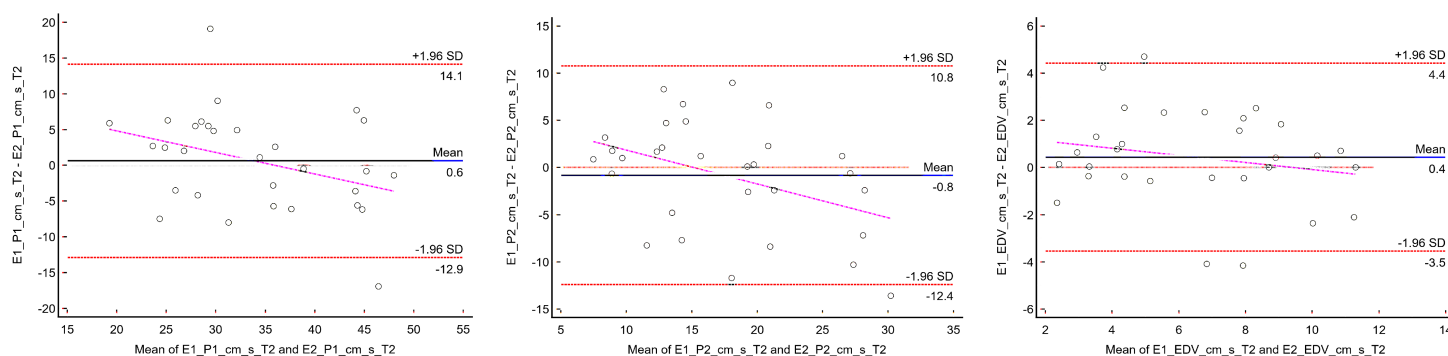


Figura 5: Análise de Bland-Altman da concordância interobservador para os parâmetros pico de velocidade sistólica (P1), segundo pico de velocidade sistólica (P2) e velocidade diastólica final (VDF) no Tempo 2, no final da apneia.

Em T3, avaliação realizada após três minutos de recuperação da apneia induzida, os resultados indicaram excelente concordância para PR (Média: -0.02, LoA: -0.16 a +0.12), IR (Média: 0.00, LoA: -0.09 a +0.10) e IP (Média: 0.03, LoA: -0.48 a +0.53) (Figura 6). Boa concordância foi observada para VDF (Média: -0.3, LoA: -5.0 a +4.4), P1 (Média: -0.9, LoA: -16.9 a +15.0) e P2 (Média: -1.3, LoA: -12.7 a +10.0) (Figura 7).

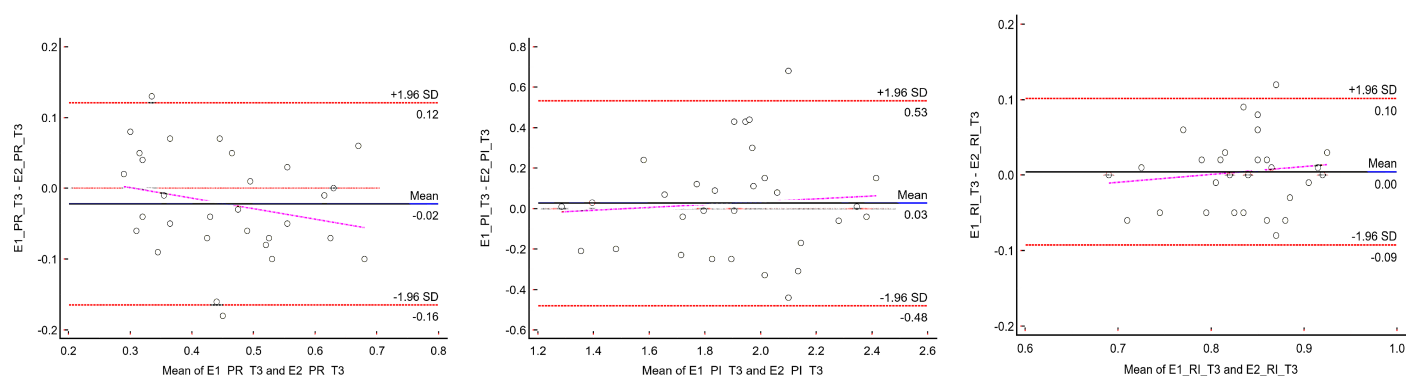


Figura 6: Análise de Bland-Altman da concordância interobservador para os parâmetros peak ratio (PR), índice de resistência (IR) e índice de pulsatilidade (IP) no Tempo 3, após três minutos de parada da apneia.

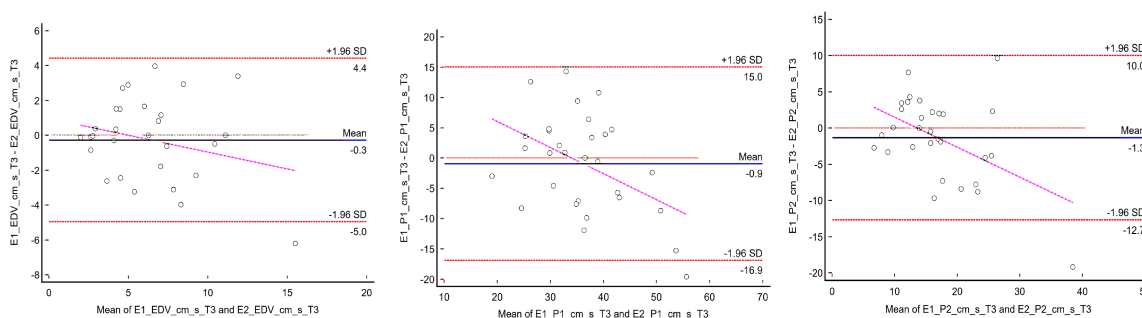


Figura 7: Análise de Bland-Altman da concordância interobservador para os parâmetros velocidade diastólica final (VDF), piso de velocidade sistólica (P1) e segundo pico de velocidade sistólica (P2) no Tempo 3, após três minutos de parada da apneia.

O compilado de qualidade de concordância dos índices DAO nos três tempos avaliados estão apresentados na tabela 2.

Tabela 2: Compilado de qualidade de concordância dos índices DAO nos três tempos avaliados por meio da análise de Bland-Altman.

	Tempo 1	Tempo 2	Tempo 3
	Qualidade	Qualidade	Qualidade
IP	Excelente	Excelente	Excelente
IR	Excelente	Excelente	Excelente
P1	Boa	Boa	Boa
P2	Boa	Boa	Boa
VDF	Excelente	Boa	Boa
PR	Excelente	Excelente	Excelente

IC: intervalo de confiança; IP: índice de pulsatilidade; IR: índice de resistência; P1: pico de velocidade sistólica; P2: segundo pico de velocidade sistólica; VDF: velocidade diastólica final; PR: *Peak Ratio*.

A correlação intraclasse dos índices DAO feita por análise da média obtidas pelos dois avaliadores foi considerada boa para todos os índices e excelente para o PR nos tempos 1 e 3 e P2 no tempo 1 e está representada na tabela 3.

Tabela 3: Correlação intraclasse dos índices DAO das médias obtidas pelos dois avaliadores de forma cegada, com seus respectivos intervalos de confiança.

	Tempo 1	Tempo 2	Tempo 3
	Valor e IC	Valor e IC	Valor e IC
IP	0.79 (0.56 a 0.90)	0.85 (0.68 a 0.92)	0.80 (0.58 a 0.90)
IR	0.83 (0.64 a 0.92)	0.87 (0.74 a 0.94)	0.82 (0.63 a 0.91)
P1 cm/seg	0.85(0.69 a 0.93)	0.82 (0.63 a 0.91)	0.78 (0.53 a 0.89)
P2 cm/seg	0.90 (0.79 a 0.95)	0.80 (0.414 a 0.828)	0.81 (0.61 a 0.91)
VDF cm/seg	0.87 (0.73 a 0.93)	0.86 (0.72 a 0.93)	0.85 (0.89 a 0.93)
PR	0.82 (0.79 a 0.95)	0. 88 (0.75 a 0.94)	0.90 (0.89 a 0.95)

IC: intervalo de confiança; IP: índice de pulsatilidade; IR: índice de resistência; P1: pico de velocidade sistólica; P2: segundo pico de velocidade sistólica; VDF: velocidade diastólica final; PR: *Peak Ratio*.

DISCUSSÃO

Os achados do atual estudo demonstram excelente e boa concordâncias interobservador nos três tempos analisados: repouso (T1), final da apneia (T2) e três minutos após a pausa da apneia (T3), para todos os parâmetros DAO analisados. Os parâmetros DAO que mais se destacaram em excelência de concordância interobservador nos três tempos foram os índices PR, IP e IR. Os índices P1, P2 e VDF demonstraram boa concordância

interobservador nos tempos T2 e T3, o remete a aplicabilidade técnica do teste de apneia com DAO em gestantes a partir do segundo trimestre.

Interpretação dos Resultados e Comparação com a Literatura

O atual estudo contribui para a compreensão da DAO em gestantes, evidenciando sua concordância interobservador, o que apoia o emprego do método diagnóstico na população de gestantes a partir da segunda metade da gestação.

O DAO tem sido proposto como uma ferramenta útil na investigação da perfusão cerebral em gestantes portadoras de doenças hipertensivas como a pré-eclâmpsia¹³. Similaridades anatômicas, embriológicas e funcionais com os vasos de pequeno calibre do sistema nervoso central e artérias oftálmicas já estão bem estabelecidos¹⁷, bem como a reprodutibilidade do método em gestantes saudáveis e portadoras de doenças hipertensivas^{18,19,20,21}. Importante ressaltar que o método DAO tem grande vantagem de ser exame reprodutível, de fácil execução e geralmente de fácil acesso pelas pacientes nos ambientes de atendimento médico de moderada complexidade, bem como apresentar custo acessível de execução o que o torna interessante para ser usado em larga escala também em países em desenvolvimento^{18,19,20,21,22,23,24}.

A literatura carece de estudos acerca do emprego do DAO em gestantes frente ao teste de apneia, o que limita a comparação efetiva dos nossos achados com os dados atuais disponíveis.

Em estudo realizado por OLIVEIRA CA *et al.*, 2011, foi testada a reprodutibilidade interobservador dos parâmetros IR e IP do DAO em 30 gestantes saudáveis em repouso. Não foram identificadas diferenças significantes entre os valores obtidos pelos dois observadores.

Os autores concluíram que o DAO é uma técnica reprodutível para avaliação dos índices IR e IP, o que está de acordo com os nossos achados para o tempo 1²².

Há na literatura estudos que abordam o teste de apneia com avaliação Doppler de vasos cerebrais como a artéria cerebral média (ACM) em populações de pacientes não gestantes, bem como estudos que validam a análise da reatividade arterial cerebral por meio do Doppler frente a hipercapnia, o que demonstra potencial do emprego do Doppler no diagnóstico de doenças que afetam o SNC^{25,26,27}. TOTARO *et al.*, 1999 analisaram a reatividade cerebrovascular por meio do Doppler da ACM frente ao teste de apneia, em 45 voluntários saudáveis não gestantes, sendo 21 homens e 24 mulheres, com avaliação da concordância interobservador da técnica. Os autores identificaram boa concordância do método, o que está de acordo com os achados do atual estudo que empregou o DAO para análise do teste de apneia²⁸.

Até o que conseguimos pesquisar na literatura formal, não foram encontrados estudos que analisaram o DAO frente a apneia em gestantes para a comparação dos nossos dados.

Implicações Clínicas e de Pesquisa

A avaliação Doppler da AO se mostra uma ferramenta promissora na análise do comportamento vascular central, destacando sua acessibilidade e reprodutibilidade. A análise de Bland-Altman revelou excelente concordância para PR, IP e IR em todos os tempos analisados (T1, T2 e T3), sugerindo que podem ser aplicados com segurança na prática clínica.

O teste de apneia proposto no atual estudo teve como base a possibilidade de aumentar a retenção do CO₂ na corrente sanguínea das gestantes no final do período da apneia. Destaca-se que as concentrações aumentadas de CO₂ na corrente sanguínea leva a reação do

endotélio com modulação para vasodilatação e queda da impedância arterial²⁹. O tempo obtido de apneia da nossa população analisada foi de 15,21 segundos \pm 4,45, sendo esta uma das limitações impostas na análise, já que as gestantes podem apresentar dificuldades em manter a apneia. Porém, como as gestantes foram avaliadas com cabeceira elevada em 45 graus, esta dificuldade foi minimizada, com obtenção de apneia satisfatória acima de 15 segundos. Sabe-se que a reatividade cerebrovascular é um biomarcador ideal para detectar riscos e danos cerebrovasculares e esta reatividade pode ser quantificada por meio do estudo das velocidades de fluxo das artérias cerebrais e oftálmicas frente a um estímulo vasodilatador de dióxido de carbono, o que trouxe a justificativa do atual estudo. Portanto, concentramos o atual estudo na análise de reprodutibilidade do teste neste grupo especial de pacientes que apresentam vulnerabilidades hemodinâmicas, hormonais e perfusionais pelas alterações fisiológicas cardiovasculares já descritas na literatura^{30,31,32}.

Uma das condições gestacionais que poderão se valer deste estudo da reatividade cerebral frente a apneia é a pré-eclâmpsia (PE). A disfunção endotelial e o aumento da resistência vascular, características marcantes da PE, podem comprometer a dilatação dos vasos cerebrais em resposta à hipercapnia, resultando em uma resposta vasorreativa alterada^{33,34}. Assim, a avaliação da vasorreatividade da AO por meio da apneia induzida pode representar um método relevante para identificar gestantes com maior risco de complicações cerebrovasculares na PE, sendo necessário compreender este comportamento e sua reprodutibilidade nos testes avaliativos.

Pontos Fortes e Limitações

Este estudo apresenta pontos fortes, incluindo a demonstração de que o DAO pode ser uma ferramenta útil e acessível para avaliação do comportamento vascular central em

gestantes, além de sua natureza não invasiva, reprodutível e de fácil execução, favorecendo sua aplicação em larga escala, inclusive em países com poucos recursos.

Por outro lado, algumas limitações devem ser consideradas. O pequeno tamanho da amostra restringe a generalização dos achados e a inclusão exclusiva de gestantes saudáveis impede comparações diretas com pacientes diagnosticadas com pré-eclâmpsia. Estudos futuros devem ampliar a amostra e permitir análises comparativas entre gestantes saudáveis e com PE. Além disso, a avaliação da reprodutibilidade intraobservador e a comparação com outros métodos de avaliação da vasorreatividade cerebral, como o Doppler transcraniano, seriam importantes para validar os achados deste estudo.

Conclusões

Os índices DAO apresentaram concordância interobservador para todos os índices analisados em gestantes saudáveis durante três tempos: no repouso, final da apneia induzida e após três minutos de pausa da apneia. Observou-se excelente concordância para os parâmetros PR, IP e IR em todos os tempos (T1, T2 e T3), sugerindo que podem ser utilizados com segurança na prática clínica. Os resultados deste estudo indicam que a apneia induzida é factível e poderá ser usada na análise da vasorreatividade da AO durante a gestação.

REFERÊNCIAS:

1. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Clinically Oriented Anatomy. 6th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
2. Rhee DJ, Goldberg JL. Wills Eye Manual: Office and Emergency Room Diagnosis and Treatment of Eye Disease. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.

3. Matias DS, Costa RF, Matias BS, Gordiano L, Correia LC. Predictive value of ophthalmic artery Doppler velocimetry in relation to development of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(4):419-426. doi:10.1002/uog.13313
4. de Oliveira CA, de Sá RA, Velarde LG, Marchiori E, Netto HC, Ville Y. Doppler velocimetry of the ophthalmic artery in normal pregnancy: reference values. *J Ultrasound Med.* 2009;28(5):563-569. doi:10.7863/jum.2009.28.5.563
5. Kane SC, Brennecke SP, da Silva Costa F. Ophthalmic artery Doppler analysis: a window into the cerebrovasculature of women with pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(1):15-21. doi:10.1002/uog.17209
6. Kalafat E, Laoreti A, Khalil A, Da Silva Costa F, Thilaganathan B. Ophthalmic artery Doppler for prediction of pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):731-737. doi:10.1002/uog.19002
7. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2010;376(9741):631-644. doi:10.1016/S0140-6736(10)60279-6
8. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, *et al.* The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018; 13:291-310. doi:10.1016/j.preghy.2018.05.004
9. Kaşıkçı MT, Koç G. Vasomotor reactivity in the ophthalmic artery. *GMJ.* 2020;62(1):33-37. doi:10.4274/gulhane.galenos.2019.784
10. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, *et al.* Pre-eclampsia [published correction appears in *Nat Rev Dis Primers.* 2023 Jul 3;9(1):35. doi: 10.1038/s41572-023-00451-4.]. *Nat Rev Dis Primers.* 2023;9(1):8. Published 2023 Feb 16. doi:10.1038/s41572-023-00417-6

11. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, *et al.* The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention [published correction appears in *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 Sep;146(3):390-391. doi: 10.1002/ijgo.12892.]. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33. doi:10.1002/ijgo.12802
12. Diniz AL, Moron AF, dos Santos MC, Sass N, Pires CR, Debs CL. Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;100(3):216-220. doi:10.1016/j.ijgo.2007.07.013
13. Van Veen, Teelkien R., *et al.* “Effect of Breath Holding on Cerebrovascular Hemodynamics in Normal Pregnancy and Preeclampsia”. *Journal of Applied Physiology*, vol. 118, nº 7, abril de 2015, p. 858–62. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00562.2014>.
14. Chen Q, Haeri S, Van Veen T, Ruano R, Golabbakhsh H, Belfort MA. Power M-mode transcranial Doppler examination of the ophthalmic artery in pregnancy: standard operating procedure and review of the literature. *J Ultrasound Med.* 2013;32(9):1671-1675. doi:10.7863/ultra.32.9.1671
15. Sobczyk, Olivia, *et al.* “Assessing Cerebrovascular Reactivity Abnormality by Comparison to a Reference Atlas”. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, vol. 35, nº 2, fevereiro de 2015, p. 213–20. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.184>.
16. Erickson SJ, Hendrix LE, Massaro BM, *et al.* Color Doppler flow imaging of the normal and abnormal orbit. *Radiology* 1989; 173:511–516.
17. Bornstein, Natan M., *et al.* “Vasomotor Reactivity in the Ophthalmic Artery: Different from or Similar to Intracerebral Vessels?” *European Journal of Ultrasound*, vol. 11, nº

- 1, março de 2000, p. 1–6. *DOI.org (Crossref)*, [https://doi.org/10.1016/S0929-8266\(99\)00065-8](https://doi.org/10.1016/S0929-8266(99)00065-8).
18. Diniz ALD, Moron AF, Santos MC, Sass N, Pires CR, Debs CL. Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 100:216–220.
 19. Carneiro RS, Sass N, Diniz ALD, Souza EV, Torloni MR, Moron AF. Ophthalmic artery Doppler velocimetry in healthy pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 100:211–215.
 20. de Oliveira CA, de Sá RAM, Velarde LGC, Marchiori E, Netto HC, Ville Y. Doppler velocimetry of the ophthalmic arteries in pregnancy: reference values. *J Ultrasound Med* 2009; 28:563–569.
 21. de Oliveira CA. Dopplerfluxometria da Artéria Oftálmica em Gestantes: Curva de Normalidade [master's thesis]. Rio de Janeiro, Brazil: Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense; 2009.
 22. de Oliveira CA, de Sá RA, Velarde LG, Marchiori E, Netto HC, Ville Y. Doppler velocimetry of the ophthalmic artery in normal pregnancy: reference values. *J Ultrasound Med*. 2009;28(5):563-569. doi:10.7863/jum.2009.28.5.563
 23. Monteiro VNP, de Oliveira CA, Gomes Junior SC, do Cima LC, Naves WU, Diniz ALD, Araujo Júnior E, de Sá RAM. Ophthalmic Artery Doppler as a Predictor of Adverse Neonatal Outcomes in Women With Preeclampsia. *J Clin Ultrasound*. 2025 Mar-Apr;53(3):504-509. doi: 10.1002/jcu.23899. Epub 2024 Nov 26. PMID: 39588780.
 24. de Melo PFMV, Roevers 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.
25. Hayes G, Sparks S, Bulte DP, Pinto J. Models of cerebrovascular reactivity in BOLD-fMRI and transcranial Doppler ultrasound. *J Appl Physiol* (1985). 2025 Jul 1;139(1):219-230. doi: 10.1152/japplphysiol.00107.2025. Epub 2025 Jun 14. PMID: 40517015.
 26. Lugnan C, Caruso P, Rossi L, Furlanis G, Naccarato M, Manganotti P. Changes in cerebrovascular reactivity as a marker of cognitive impairment risk: a transcranial Doppler study. *J Ultrasound*. 2025 Jun;28(2):493-504. doi: 10.1007/s40477-025-00986-0. Epub 2025 Jan 26. PMID: 39864049; PMCID: PMC12145387.
 27. Fico BG, Miller KB, Rivera-Rivera LA, Corkery AT, Pearson AG, Loggie NA, Howery AJ, Rowley HA, Johnson KM, Johnson SC, Wieben O, Barnes JN. Cerebral hemodynamics comparison using transcranial doppler ultrasound and 4D flow MRI. *Front Physiol*. 2023 May 23; 14:1198615. doi: 10.3389/fphys.2023.1198615. PMID: 37304825; PMCID: PMC10250020.
 28. Totaro R, Marini C, Baldassarre M, Carolei A. Cerebrovascular reactivity evaluated by transcranial Doppler: reproducibility of different methods. *Cerebrovasc Dis*. 1999 May-Jun;9(3):142-5. doi: 10.1159/000015943. PMID: 10207205.
 29. Battisti-Charbonney, A., *et al.* “The Cerebrovascular Response to Carbon Dioxide in Humans”. *The Journal of Physiology*, vol. 589, n° 12, junho de 2011, p. 3039–48. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.206052>.
 30. Markus, H. S., e M. J. Harrison. “Estimation of Cerebrovascular Reactivity Using Transcranial Doppler, Including the Use of Breath-Holding as the Vasodilatory

- Stimulus.” *Stroke*, vol. 23, nº 5, maio de 1992, p. 668–73. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1161/01.STR.23.5.668>.
31. Brandão, Augusto Henriques Fulgêncio, *et al.* “Dopplerfluxometria de artérias oftálmicas e avaliação da função endotelial nas formas precoce e tardia da pré-eclâmpsia”. *Radiologia Brasileira*, vol. 45, nº 1, fevereiro de 2012, p. 20–23. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1590/S0100-39842012000100006>.
32. Lavi, Shahar, *et al.* “Impaired Cerebral CO₂ Vasoreactivity: Association with Endothelial Dysfunction”. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 291, nº 4, outubro de 2006, p. H1856–61. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00014.2006>.
33. Roberts, James. “Endothelial Dysfunction in Preeclampsia”. *Seminars in Reproductive Medicine*, vol. 16, nº 01, março de 1998, p. 5–15. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1055/s-2007-1016248>.
34. Jung, Eunjung, *et al.* “The Etiology of Preeclampsia”. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 226, nº 2, fevereiro de 2022, p. S844–66. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.11.1356>.

REFERÊNCIAS

BLAND, J. M.; ALTMAN, D. G. **Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement.** The Lancet, v. 327, n. 8476, p. 307-310, 1986.

BRANDÃO, A. H. F. *et al.* **Dopplerfluxometria de artérias oftálmicas e avaliação da função endotelial nas formas precoce e tardia da pré-eclâmpsia.** Radiologia Brasileira, v. 45, n. 1, p. 20-23, 2012. doi:10.1590/S0100-39842012000100006.

BROWN, M. A. *et al.* **The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice.** Pregnancy Hypertens, v. 13, p. 291-310, 2018. doi:10.1016/j.preghy.2018.05.004.

CARNEIRO, R. S. *et al.* **Ophthalmic artery Doppler velocimetry in healthy pregnancy.** International Journal of Gynaecology and Obstetrics, v. 100, p. 211-215, 2008.

CHAVES, M.T.P; MARTINS-COSTA, S; OPPERMANN, M.L.D.R; PALMA DIAS R, et al. **Maternal ophthalmic artery Doppler ultrasonography in preeclampsia and pregnancy outcomes.** Pregnancy Hypertens. 2017;10:242–246. Epub 2017 19. PMID: 29107602. doi: 10.1016/j.preghy.2017.10.006.

CHEN, Q. *et al.* **Power M-mode transcranial Doppler examination of the ophthalmic artery in pregnancy: standard operating procedure and review of the literature.** Journal of Ultrasound in Medicine, v. 32, n. 9, p. 1671-1675, 2013. doi:10.7863/ultra.32.9.1671.

CICCHETTI, D. V. **Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology.** *Psychological Assessment*, v. 6, n. 4, p. 284-290, 1994. DOI: <https://doi.org/10.1037/1040-3590.6.4.284>

DE MELO, P. F. M. V; ROEVER, L.; MENDONÇA, T. M. S.; SILVA COSTA, F. da; ROLNIK, D. L.; DINIZ, A. L. D. **Ophthalmic artery Doppler in the complementary diagnosis of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis.** *BMC Pregnancy and Childbirth*, v. 23, n. 1, p. 343, 12 maio 2023. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05656-9>

DIMITRIADIS, E. *et al.* **Pre-eclampsia.** Nature Reviews Disease Primers, v. 9, n. 1, p. 8, 2023. doi:10.1038/s41572-023-00417-6.

DINIZ, A. L.; MORON, A. F.; SANTOS, M. C. dos; SASS, N.; PIRES, C. R.; DEBS, C. L. **Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe pre-eclampsia.** *Int J Gynaecol Obstet*, v. 100, n. 3, p. 216-220, 2008. doi:10.1016/j.ijgo.2007.07.013.

ERICKSON, S. J. *et al.* **Color Doppler flow imaging of the normal and abnormal orbit.** *Radiology*, v. 173, p. 511-516, 1989.

JUNG, E. *et al.* **The etiology of preeclampsia.** *Am J Obstet Gynecol*, v. 226, n. 2S, p. S844-S866, 2022. doi:10.1016/j.ajog.2021.11.1356.

KALAFAT, E. *et al.* **Ophthalmic artery Doppler for prediction of pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis.** *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, v. 51, n. 6, p. 731-737, 2018. doi:10.1002/uog.19002.

KANE, S. C.; BRENNECKE, S. P.; SILVA COSTA, F. da. **Ophthalmic artery Doppler analysis: a window into the cerebrovasculature of women with pre-eclampsia.** *Ultrasound Obstet Gynecol*, v. 49, n. 1, p. 15-21, 2017. doi:10.1002/uog.17209.

KAŞIKÇ, M. T.; KOÇ, G. **Vasomotor reactivity in the ophthalmic artery.** *GMJ*, v. 62, n. 1, p. 33-37, 2020. doi:10.4274/gulhane.galenos.2019.784.

KOO, T. K.; LI, M. Y. **A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research.** *Journal of Chiropractic Medicine*, v. 15, n. 2, p. 155-163, jun. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012>

MARCIC, M. *et al.* **Cerebral Vasoreactivity Evaluated by Transcranial Color Doppler and Breath-Holding Test in Patients after SARS-CoV-2 Infection.** *Journal of Personalized Medicine*, v. 11, n. 5, p. 379, 2021. doi:10.3390/jpm11050379.

MARKUS, H. S.; HARRISON, M. J. **Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus.** *Stroke*, v. 23, n. 5, p. 668-673, 1992. doi:10.1161/01.str.23.5.668.

MATIAS, D. S.; COSTA, R. F.; MATIAS, B. S.; GORDIANO, L.; CORREIA, L. C. **Predictive value of ophthalmic artery Doppler velocimetry in relation to development of pre-eclampsia.** *Ultrasound Obstet Gynecol*, v. 44, n. 4, p. 419-426, 2014. doi:10.1002/uog.13313.

MOORE, K. L.; DALLEY, A. F.; AGUR, A. M. R. **Clinically Oriented Anatomy**. 6. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

NAVES, W. U.; MOREIRA, R. A.; NASCIMENTO PEREIRA MONTEIRO, V.; PEIXOTO, A. B.; FREITAS CASTRO, L. G.; MELO COSTA PINTO, R.; DINIZ, A. L. D. **The use of Doppler velocimetry of the ophthalmic artery and the fullPIERS model to predict adverse outcomes in hospitalized pregnant women with preeclampsia: a prospective cohort study**. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, v. 38, n. 1, p. 2526112, dez. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2025.2526112>

OLIVEIRA, C. A. de *et al.* **Doppler velocimetry of the ophthalmic artery in normal pregnancy: reference values**. *Journal of Ultrasound in Medicine*, v. 28, n. 5, p. 563-569, 2009. doi:10.7863/jum.2009.28.5.563.

POON, L. C. *et al.* **The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention**. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, v. 145, supl. 1, p. 1-33, 2019. doi:10.1002/ijgo.12802.

RHEE, D. J.; GOLDBERG, J. L. **Wills Eye Manual: Office and Emergency Room Diagnosis and Treatment of Eye Disease**. 6. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012..

ROBERTS, J. M. **Endothelial dysfunction in preeclampsia**. *Seminars in Reproductive Endocrinology*, v. 16, n. 1, p. 5-15, 1998. doi:10.1055/s-2007-1016248.

SAPANTZOGLOU, I.; ANTSAKLIS, P.; PERGIALIOTIS, V.; CHATZIOANNOU, M. I.; FASOULAKIS, Z.; DASKALAKI, M. A.; THOMAKOS, N.; DASKALAKIS, G.; THEODORA, M. **Added value of ophthalmic artery Doppler in prediction of pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis**. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 19 ago. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.70002>

SOBCZYK, O. *et al.* **Assessment of cerebrovascular reactivity in humans**. *Journal of Physiology and Pharmacology*, v. 65, n. 5, p. 605-613, 2014.

SHROUT, P. E.; FLEISS, J. L. **Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability**. *Psychological Bulletin*, v. 86, n. 2, p. 420-428, 1979.

STEEGERS, E. A.; DADELSZEN, P. von; DUVEKOT, J. J.; PIJNENBORG, R. **Pre-eclampsia**. *Lancet*, v. 376, n. 9741, p. 631-644, 2010. doi:10.1016/S0140-6736(10)60279-6..

TOTARO, R. *et al.* **Cerebrovascular reactivity evaluated by transcranial Doppler: reproducibility of different methods.** Cerebrovascular Diseases, v. 9, n. 3, p. 142-145, 1999. doi:10.1159/000015943.

VAN VEEN, T. R. Van *et al.* **Effect of breath holding on cerebrovascular hemodynamics in normal pregnancy and preeclampsia.** Journal of Applied Physiology, v. 118, n. 7, p. 858-862, 2015. doi:10.1152/japplphysiol.00562.2014.

ZATIK, J. *et al.* **Breath holding test in preeclampsia: lack of evidence for altered cerebral vascular reactivity.** International Journal of Obstetric Anesthesia, v. 11, n. 3, p. 160-163, 2002. doi:10.1054/ijoa.2002.0950.

APÊNDICE 1 – Protocolo / Ficha de pesquisa**INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS**

Dopplerfluxometria da Artéria Oftálmica em Gestantes: Concordância Interobservador Frente à Apneia Induzida

Data da coleta dos dados: ____/____/____

Número/código da paciente:

Endereço:

Idade:

Cor:

Peso: Altura: IMC: G____P____A____

Idade gestacional:

Comorbidades:

Medicações em uso:

PA: Pulso:

Dopplerfluxometria da artéria oftálmica:

IR: _____ (Índice de Resistência)

IP: _____ (Índice de Pulsatilidade)

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

P2: _____ (Segundo pico de Velocidade Sistólica)

PR: _____ (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 convidado(a) a participar da pesquisa intitulada “Associação da Reatividade da Artéria Oftálmica com Marcadores salivares em Gestantes com e sem Pré-eclâmpsia”, sob a responsabilidade dos pesquisadores: Professora Doutora Angélica Lemos Debs Diniz, Dr. Donizeti William Santos e Dr. Cairo Antônio Guedes Júnior.

Nesta pesquisa nós estamos buscando analisar a associação entre as alterações da artéria oftálmica, avaliada por ultrassom, com marcadores salivares, comparando pacientes com pré-eclâmpsia e sem esse diagnóstico

O Termo/registro de Consentimento Livre e Esclarecido está sendo obtido pelos pesquisadores nos seguintes cenários do Hospital de Clínicas da UFU: serviço de urgência, enfermaria de gestação de alto risco e consulta nos ambulatórios de pré-natal. Caso a paciente aceite participar da pesquisa, será colhida amostra de saliva pela equipe de saúde assistente, com a duração média de 30 segundos para coleta, que será enviada integralmente ao laboratório de nanotecnologia da Universidade Federal de Uberlândia.

Será realizada ultrassonografia doppler obstétrica e de artéria oftálmica, esta, antes e após 15 a 30 segundos de interrupção voluntária da respiração, por profissional médico especializado, e coleta de dados clínicos por meio de entrevista médica e exame físico, com duração de ambas as etapas algo em torno de 15 minutos. Durante sua permanência nas dependências hospitalares, serão seguidos todos os protocolos de segurança para SARS-COV2, segundo normatização do Hospital de Clínicas da UFU, com exigência do uso de máscaras e fornecimento das mesmas, distanciamento social, isolamento de casos suspeitos e fornecimento de álcool gel em todos os setores.

A literatura não evidenciou até a presente data qualquer risco na realização do estudo Doppler da artéria oftálmica. Enfatiza-se que a participante da pesquisa terá tempo para decidir se aceitará ou não participar da pesquisa, conforme item IV da Resol. CNS 466/12 ou Cap. III da Resol. 510/2016 quando for pesquisa em Ciências Humanas e Sociais. Reitera-se, conforme orientações da Resolução 510/16 Capítulo VI, Art.28; IV, que os dados da pesquisa

serão mantidos em arquivo, físico ou digital, sob guarda e responsabilidade dos pesquisadores, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa. Em nenhum momento a participante será identificada. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada. É compromisso do pesquisador divulgar os resultados da pesquisa, em formato acessível ao grupo ou população que foi pesquisada (Resolução CNS nº 510 de 2016, Artigo 3º, Inciso IV).

Você não terá nenhum gasto nem ganho financeiro por participar na pesquisa. Havendo algum dano decorrente da pesquisa, você e o feto terão total assistência da equipe de pesquisadores, durante e após o parto, bem como direito a solicitar indenização através das vias judiciais (Código Civil, Lei 10.406/2002, Artigos 927 a 954 e Resolução CNS nº 510 de 2016, Artigo 19).

Não há riscos descritos na coleta de saliva humana e o procedimento de coleta será realizado por profissionais qualificados. Há o risco de identificação do participante da pesquisa, porém, para sua proteção, você será identificada por números. Dessa forma, a equipe executora compromete-se com o sigilo absoluto da identidade dos participantes. Como benefícios destaca-se ter mais conhecimento para melhor orientar programas de prevenção que poderão contribuir para diminuir a ocorrência desta doença ou seu agravos para a saúde materno-fetal, além de que a possível obtenção de um biomarcador que possibilitará o melhor prognóstico e direcionamento do tratamento.

Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem qualquer prejuízo ou coação. Até o momento da divulgação dos resultados, você também é livre para solicitar a retirada dos seus dados da pesquisa. Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você. Em caso de qualquer dúvida ou reclamação a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: Professora Doutora Angélica Lemos Debs Diniz, Dr. Donizeti William Santos ou Dr. Cairo Antônio Guedes Júnior. Endereço: Universidade Federal de Uberlândia – Departamento de Ginecologia/Obstetrícia – Faculdade de Medicina – Campus Umuarama – Bloco 2H, sala 06 – CEP.: 38400-902, Uberlândia, MG. Telefone de contato: (34) 3225-8622 Para obter orientações quanto aos direitos dos participantes de pesquisa acesse a cartilha no link:

https://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/Cartilha_Direitos_Eticos_2020.pdf.

Você poderá também entrar em contato com o CEP - Comitê de Ética na Pesquisa com Seres Humanos na Universidade Federal de Uberlândia, localizado na Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, *campus* Santa Mônica – Uberlândia/MG, 38408-100; telefone: 34-3239-4131 ou pelo e-mail cep@propp.ufu.br. O CEP é um colegiado independente criado para defender os interesses dos participantes das pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir para o desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos conforme resoluções do Conselho Nacional de Saúde.

Uberlândia, dede 20.....

Assinatura do(s) pesquisador(es)

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

Assinatura do participante da pesquisa

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Associação da reatividade da artéria oftálmica com marcadores inflamatórios em gestantes com e sem pré-eclâmpsia

Pesquisador: ANGÉLICA LEMOS DEBS DINIZ

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 65300621.2.0000.5152

Instituição Proponente: Universidade Federal de Uberlândia/ UFU/ MG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.560.240

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:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

ANEXO C – Planilha de Dados das Pacientes

IDENTIFICAÇÃO	DATA COLETA	IDADE	COR	PESO
9405333/NAB	6/27/2023	27	PARDA	62,800
NHS/1458848	4/9/2024	31	BRANCA	70,200
MEGF/SEM PRONT	4/16/2024	26	PARDA	57,400
BON 780955-1	5/21/2024	26	PARDA	78,700
LGSF 576783-5	7/8/2024	33	BRANCA	56,300
BSO 717994-8	7/30/2024	27	PARDA	52,050
PAS-1573294	8/6/2024	27	PARDA	63,600
EN 1578848	8/6/2024	28	BRANCA	87,500
SAMF 994609	8/13/2024	21	PARDA	56,600
LBCB 723452	8/20/2024	28	PARDA	91,000
LPL 1183311	8/27/2024	29	PARDA	65,950
AGPF432016	9/3/2024	42	BRANCA	71,650
CMS 1490024	9/15/2024	33	BRANCA	85,000
TBOF 600158	9/15/2024	32	NEGRA	109,600
JFO 1627483	9/24/2024	34	NEGRA	87,250
MCFS 1034973	9/24/2024	33	PARDA	103,600
AKMMO 1594808	22/10/2024	30	BRANCA	106,000
FBS 622018	22/10/2024	32	PARDA	81,350
MBR 1135812	11/5/2024	26	NEGRA	83,550
MAF 967457	12/11/24	22	NEGRA	76,350
ICD 1548368	19/112024	20	PARDA	74,650
LANC 1622530/2	19/11/2024	25	PARDA	85,150
MCS15463409	26/11/2024	24	PARDA	66,050
MGR 1577789-9	12/3/2024	31	BRANCA	58,000
PNSM 1623013-8	17/12/2024	24	PARDA	66,300
DLSM 1634436-8	1/14/2025	17	PARDA	58,750
³BJ 1633221-5	1/14/2025	26	BRANCA	
LRAD 1635318-7	1/21/2025	26	BRANCA	96,000
MSA 814446-1	1/28/2025	26	NEGRA	84,750
LMGF 1007090-2	2/4/2025	20	NEGRA	63,800

E1 - Dra Angélica - examinador 1

E2 - Dra Lara - examinador 2

ALTURA	IMC	IG Sem	IG dias PAS		PAD
1.63	23.64	21	3	100	70
1.54	29.6	25	0	120	80
1.5	25.51	24	4	120	70
1.62	29.99	23	3	110	80
1.62	21.45	29	6	90	70
1.58	20.85	26	1	100	70
1.53	27.17	34	4	120	80
1.65	32.14	34	3	100	70
1.64	21.04	26	4	100	70
1.65	33.43	33	5	100	80
1.76	21.29	32	0	100	70
1.63	26.97	32	0	110	80
1.65	31.22	36	4	120	80
1.78	34.59	20	0	100	70
1.58	34.95	37	1	100	70
1.65	38.05	36	4	110	80
1.81	32.36	20	6	120	80
1.7	28.15	28	3	110	70
1.61	32.23	22	3	120	85
1.59	30.2	29	1	130	80
1.64	27.76	34	4	110	60
1.65	31.28	28	0	110	60
1.63	24.86	29	4	100	60
1.58	23.23	20	0	100	70
167	23.77	34	0	100	70
158	23.53	20	6	100	60
152	24.67	27	1	90	60
160	37.5	37	6	100	60
164	31.51	30	3	100	60
164	23.72	39	0	95	60

FC materna	E1 - P1(cm/s) T1	E2 - P1(cm/s) T1	E1 - P2 (cm/s) T1
88	42.8	47.7	19.7
68	28.4	31.3	17
72	55.8	47.8	16.8
64	46.2	45	27.4
68	35.4	32.6	18.4
60	42	44.3	18.1
80	30.3	30.7	16.7
88	32.1	33.6	15.5
88	35.9	30.2	13.9
72	37.6	33.3	14.1
80	55.1	48.2	27.2
80	34.2	42	14.3
66	28.6	37.3	15.1
72	40.1	33.7	14.5
82	49.2	52	27
80	30.6	30.6	18.9
72	28.3	38.8	11.8
80	28.5	30.2	16.2
92	22.3	23.6	7.5
80	31.9	38.9	21
80	42	43.2	15.5
84	49.7	51.9	23.4
88	40.8	22.3	14.9
80	34.9	31.3	14.3
64	32.6	27.6	10.9
104	49.3	40.4	16.7
75	34.7	29.9	19.4
92	41.6	40	16.2
76	31.3	31.8	11.5
84	29.5	29.4	6.3

E2 - P2 (cm/s) T1	E1 - PR(P2/P1) T1	E2 - PR(P2/P1) T1	E1 - IP T1
22.5	0	0.47	2.61
18.3	0.59	0.58	1.76
15.5	0.3	0.32	2.09
32.9	0.59	0.73	1.53
14	0.51	0.42	1.73
15.1	0.43	0.34	2.1
19.9	0.55	0.64	1.52
19.9	0.48	0.59	1.79
13.9	0.38	0.46	1.66
10.3	0.37	0.3	2
26.3	0.49	0.54	1.79
18.3	0.41	0.43	1.99
18.9	0.52	0.5	1.66
13.6	0.36	0.4	2.09
30.3	0.54	0.58	1.76
18.3	0.61	0.59	1.53
19.5	0.41	0.5	2.35
17.4	0.56	0.57	1.77
8.9	0.33	0.37	2.22
25.2	0.65	0.64	1.37
15.5	0.36	0.35	2.21
24.2	0.47	0.46	2
11.1	0.36	0.49	2.2
12.1	0.4	0.38	2.04
11.5	0.33	0.41	2.23
13	0.33	0.32	2.13
13.1	0.55	0.43	1.91
14.4	0.38	0.36	1.69
13.2	0.36	0.41	2.45
9.2	0.21	0.31	2.34

E2 - IP T1	E1 - IR T1	E2 - IR T1	E1 - Velocidade final T1 cm/seg
2.04	0.9	0.84	4
1.76	0.81	0.81	5.71
1.96	0.87	0.85	7.67
1.48	0.76	0.74	11.2
2.34	0.8	0.91	7.21
2.38	0.89	0.92	5.22
1.55	0.75	0.76	8.45
1.53	0.82	0.76	6.88
1.23	0.79	0.67	8.36
1.9	0.86	0.84	5.14
1.51	0.82	0.75	10.2
2.29	0.86	0.91	5.22
1.7	0.79	0.8	6.09
1.89	0.87	0.84	5.22
1.62	0.81	0.78	9.92
1.73	0.76	0.8	7.73
2.37	0.92	0.92	2.49
1.75	0.81	0.81	5.97
2.1	0.89	0.87	2.35
1.33	0.72	0.7	9.07
2.47	0.89	0.93	4.56
1.79	0.86	0.82	7.47
2.08	0.89	0.87	4.39
2.52	0.86	0.94	5.54
1.89	0.9	0.84	3.34
2.07	0.88	0.87	4.9
2.51	0.84	0.89	6.26
2.04	0.79	0.86	8.49
2.49	0.93	0.94	2.19
2.28	0.91	0.91	2.63

E2 - Velocidade final T1cm/seg	E1 - T2 P1(cm/s)
7.6	44.8
6.06	24.2
7.33	48.1
11.8	41.5
2.78	32
3.52	38.6
7.52	30.7
8.15	34.4
10.9	34.6
5.38	34.6
12	47.3
3.97	33
7.57	26.1
5.48	35
12	38
6.48	27.3
3.34	27.8
5.64	20.6
2.93	22.2
11.3	37.3
2.9	32.2
9.67	41.7
2.93	39.0
1.83	26.1
4.54	25
5.18	48.1
3.55	34.7
5.59	42.3
2.05	28.3
2.78	31.6

E2 - T2 P1(cm/s)	E1 - T2 P2 (cm/s)	E2 - T2 P2 (cm/s)	E1 - T2PR
45.6	27.1	25.9	0.60
27.7	18	20.6	0.74
41.8	17.7	11	0.36
47.1	24.5	31.7	0.59
26.5	17	12.1	0.53
39.1	13.8	11.7	0.35
25.2	24.2	17.6	0.78
37.2	22	19.7	0.63
40.7	7.45	15.7	0.21
29.7	15.4	10.7	0.44
48.7	27	29.4	0.57
38.7	16.8	25.2	0.5
30.3	12.2	23.9	0.46
33.9	13.2	11.5	0.37
54.9	23.4	37	0.62
35.3	22.2	32.5	0.81
25.8	16.3	15.1	0.58
28.1	10.4	18.1	0.5
16.3	9.95	6.78	0.44
34.7	26.8	27.4	0.71
27.4	9.82	8.07	0.3
47.9	20.1	22.5	0.48
19.9	17	8.72	0.43
23.6	11.1	15.9	0.42
22.3	8.59	9.24	0.34
40.4	19.3	19.2	0.4
25.7	22.6	13.6	0.65
45.9	19.9	19.6	0.47
22	10.2	9.2	0.36
25.5	7.91	7.05	0.25

E2 - T2PR	E1 - T2 IP	E2 - T2 IP	E1 - T2 IR	E2 - T2 IR
0.56	1.69	1.86	0.79	0.81
0.74	1.34	1.49	0.71	0.75
0.26	1.96	2.5	0.85	0.94
0.67	1.42	1.63	0.73	0.78
0.45	1.72	1.85	0.8	0.83
0.29	1.94	2.37	0.85	0.92
0.69	1.21	1.25	0.67	0.68
0.52	1.59	1.83	0.77	0.82
0.38	1.98	1.58	0.85	0.77
0.36	1.6	1.77	0.77	0.81
0.6	1.63	1.71	0.78	0.8
0.65	1.59	1.71	0.77	0.8
0.78	1.79	1.34	0.82	0.71
0.33	2.14	2.35	0.88	0.92
0.67	1.45	1.71	0.74	0.8
0.92	1.1	1.18	0.63	0.66
0.58	1.87	2.01	0.83	0.86
0.64	1.58	1.73	0.77	0.8
0.41	1.98	1.88	0.85	0.83
0.78	1.3	1.14	0.7	0.65
0.29	2.25	2.08	0.9	0.87
0.46	1.67	1.96	0.79	0.85
0.43	1.96	2.35	0.85	0.92
0.67	1.91	1.74	0.84	0.8
0.41	2.09	1.97	0.87	0.85
0.47	1.79	1.83	0.82	0.82
0.52	1.93	2.1	0.84	0.88
0.42	1.72	1.77	0.8	0.81
0.41	2.32	2.19	0.91	0.89
0.27	2.6	2.11	0.95	0.88

E1 - Velocidade final T2	E2 - Velocidade final T2	E1 - TEMPO APNÉIA (seg)
8.7	8.7	13.5
6.77	7.21	15.14
7.31	2.61	14.54
11.2	10.5	5.82
6.72	4.39	16.05
5.64	3.11	21.09
9.99	8.15	14.7
8.98	6.89	15.75
5.85	10	11.74
7.95	5.61	20.52
10.4	9.9	15.72
7.73	8.18	13.03
4.8	8.88	15.47
4.18	2.87	19.45
8.83	11.2	11.96
10.2	12.3	10.63
4.54	3.76	20.09
4.85	5.43	14.62
3.27	2.63	12.47
11.3	11.3	18.02
3.11	3.48	16.68
9.57	7.05	14.67
5.85	1.61	24.82
4.18	4.57	18.06
3.34	3.29	12.87
8.6	7.04	14.3
4.8	3.8	10.3
9.11	8.7	14.8
2.49	2.34	17.0
1.61	3.1	21.53

E2 - TEMPO APNÉIA (seg)		E1 - T3 P1(cm/ s)	E2 - T3 P1(cm/s)
8		39.7	46.2
20.45		30.3	29.5
17.59		46	61.3
7.81		43.9	39.2
16.3		36.5	36.5
12.94		39.5	36.1
7.3		27.1	23.5
17.53		33.2	32.3
12.44		31.7	38.8
16.62		39.8	30.4
15.15		48	50.4
11.31		31.1	38.7
16.48		30.4	42.3
28.45		38.6	39.2
7.98		45.8	65.4
10.54		32.7	30.6
20.31		32	27.5
13.44		31.9	41.8
12.46		17.5	20.5
25.8		44.5	33.7
21.54		42.3	38.4
11.97		46.4	55.1
14.7		32.6	20.0
15.94		40.1	25.8
12.72		20.4	28.7
12.54		40.4	34.0
10		28.3	32.9
16.8		39.8	45.5
15.36		26	24.4
17.02		32.1	27.3

16.2		17.7	0.41	0.45	1.9
28.9		48.1	0.63	0.73	1.41
18.7		16.8	0.57	0.54	1.7
15		13.6	0.46	0.49	2.25
18.9		27.7	0.59	0.66	1.79
5.33		8.07	0.3	0.39	2.09
31.2		21.6	0.7	0.64	1.29
14.6		10.3	0.34	0.26	1.98
23.6		27.4	0.5	0.49	1.7
12.8		9.36	0.39	0.46	2.12
13.9		10.3	0.34	0.39	2.1
7.26		10.6	0.35	0.36	1.77
12.4		9.8	0.3	0.28	2.36
9.82		9.76	0.34	0.29	2.49
13.9		13.9	0.34	0.3	1.85
7.43		8.4	0.28	0.34	2.35
11.6		14.2	0.36	0.52	2.44

E2 - T3 IP	E1 - T3IR	E2 - T3IR	E1 - Velocidade final T3
1.73	0.83	0.8	6.3
1.74	0.89	0.81	3.29
1.92	0.86	0.84	6.33
1.83	0.77	0.82	9.93
2.32	0.83	0.91	6.00
2.23	0.87	0.9	5.22
1.58	0.72	0.77	7.30
1.79	0.88	0.82	7.64
1.46	0.68	0.74	11.1
1.95	0.8	0.85	8.65
1.71	0.82	0.8	8.09
1.82	0.88	0.82	3.76
1.62	0.8	0.78	6.27
1.91	0.84	0.84	6.27
1.38	0.73	0.72	12.4
1.46	0.8	0.74	7.1
2.31	0.9	0.91	3.11
1.8	0.82	0.82	6.15
1.94	0.87	0.85	2.22
1.28	0.69	0.69	13.6
2.29	0.85	0.91	6.42
1.74	0.8	0.81	10.2
1.69	0.88	0.79	3.95
2.02	0.87	0.86	5.00
2.02	0.81	0.86	4.39
2.4	0.92	0.92	2.59
2.34	0.94	0.91	2.74
2.18	0.83	0.89	6.83
2.34	0.92	0.91	1.94
1.76	0.93	0.81	2.34

E2 - Velocidade final T3	E1 - IP Doppler uterina D
9.4	0.96
5.73	0.93
10.3	0.78
7	1.35
3.28	0.75
3.73	0.75
6.48	0.7
6.48	1.12
11.1	0.67
4.68	0.73
10.4	0.69
7.01	0.75
9.4	0.99
6.27	0.9
18.6	0.78
7.73	0.49
2.72	0.53
7.94	0.97
3.07	0.62
10.2	0.8
3.52	0.91
10.7	1.08
4.24	1.4
3.48	1.38
4.04	0.63
2.69	0.82
2.78	0.64
5.18	0.78
2.05	0.94
4.97	1.01

E2 - IP Doppler uterina D	E1 - IP Doppler uterina E	E2 - IP Doppler uterina E
0.96	0.42	0.42
0.93	1.45	1.45
0.78	0.92	0.92
1.35	0.91	0.91
0.75	0.95	0.95
0.75	0.81	0.81
0.7	0.92	0.92
1.12	0.79	0.79
0.67	0.71	0.71
0.73	0.5	0.5
0.69	0.82	0.82
0.75	0.53	0.53
0.99	0.57	0.57
0.9	1.07	1.07
0.78	1.01	1.01
0.49	0.74	0.74
0.53	0.57	0.57
0.97	0.65	0.65
0.62	0.64	0.64
0.8	0.81	0.81
0.91	0.68	0.68
1.08	0.85	0.85
1.4	1.57	1.57
1.38	1.01	1.01
0.63	0.72	0.72
0.82	0.84	0.84
0.64	1.00	1.00
0.78	0.92	0.92
0.94	1.02	1.02
1.01	0.99	0.99

