

Utilização do doppler de artérias uterinas para predição da pré-eclâmpsia em portadoras de fatores de risco

Use Doppler imaging of uterine arteries for predicting preeclampsia in women with risk factors

Ludmila Maria Guimarães Pereira¹, Augusto Henriques Fulgêncio Brandão², André Arruda Antunes³, Henrique Vítor Leite⁴, Antônio Carlos Vieira Cabral¹

DOI: 10.5935/2238-3182.20140016

RESUMO

Introdução: os distúrbios hipertensivos representam as intercorrências mais frequentes e graves do ciclo grávido-puerperal. Achados anormais no doppler de artérias uterinas, como valores alterados do índice de pulsatilidade médio e persistência da incisura protodiastólica, têm sido propostos como testes de rastreamento adequados para a predição da pré-eclâmpsia. **Objetivos:** avaliar a capacidade de prever a ocorrência de pré-eclâmpsia pelo doppler das artérias uterinas em grupo de risco clínico e epidemiológico para o seu desenvolvimento. **Pacientes e métodos:** foram selecionadas 81 gestantes, todas portadoras de fatores de risco para pré-eclâmpsia. As avaliações do índice de pulsatilidade médio foram realizadas nos intervalos gestacionais compreendidos entre 16⁺⁰ e 19⁺⁶ semanas e 24⁺⁰ e 27⁺⁶ semanas. Neste último intervalo, foi também avaliada a persistência da incisura protodiastólica bilateral. **Resultados:** a incisura protodiastólica bilateral entre 24⁺⁰ e 27⁺⁶ semanas de gestação foi capaz de prever o diagnóstico de pré-eclâmpsia com 75% de sensibilidade, 82% de especificidade, valor preditivo positivo de 50% e valor preditivo negativo de 93%. A análise dos dados obtidos entre 16⁺⁰ e 19⁺⁶ semanas de gestação e entre 24⁺⁰ e 27⁺⁶ semanas de gestação demonstrou que elevados valores de índice de pulsatilidade médio foram encontrados no grupo de pacientes acometidas pela pré-eclâmpsia quando comparado aos encontrados no grupo de pacientes normotensas. **Conclusão:** as gestações complicadas pela pré-eclâmpsia mostraram prevalência significativamente maior de incisura bilateral e medidas de índice de pulsatilidade médio maiores em cada um dos intervalos estudados. Como nenhum tratamento específico está atualmente disponível, a possibilidade de se prever a doença, com início ainda na primeira metade da gestação, pode facilitar a monitorização precoce, a instituição de medidas de suporte e a intervenção em momento apropriado para reduzir a morbimortalidade materno-fetal observada na pré-eclâmpsia.

Palavras-chave: Pré-eclâmpsia; Pré-eclâmpsia/prevenção & controle; Fluxometria por Laser-Doppler; Hipertensão; Útero; Artérias.

ABSTRACT

Introduction: Hypertensive disorders represent the most frequent and serious complications of pregnancy and childbirth. Abnormal findings upon uterine artery Doppler, including altered values of pulsatility index and average persistence of bilateral diastolic notch, have been proposed as suitable predictors of preeclampsia in screening tests. **Objectives:** To evaluate the usefulness of uterine artery Doppler in predicting the occurrence of preeclampsia in a group of women at clinical and epidemiological risk for its development. **Patients and methods:** 81 pregnant women, all of which with risk factors for developing preeclampsia were selected. The average pulsatility index exams were performed on gestational intervals of 16+0 and 19+6 weeks and 24+0 and 27+6 weeks. In the latter range,

¹ Médica Ginecologista e Obstetra. Médica do Hospital Risoleta Telentino Neves. Mestre pelo Programa de Pós-graduação em Saúde da Mulher pela Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG – Brasil.
² Médico Ginecologista e Obstetra. Professor Convidado pelo Programa de Pós-graduação em Saúde da Mulher pela Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG – Brasil.
³ Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Bolsista pela Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG – Brasil.
⁴ Médico Ginecologista e Obstetra. Professores do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Recebido em: 23/07/2013
Aprovado em: 20/12/2013

Instituição:
Maternidade Otto Cirne do Hospital das Clínicas da UFMG
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:
Augusto Henriques Fulgêncio Brandão
E-mail: augustohbrandao@hotmail.com

the persistence of bilateral diastolic notch was also assessed. Results: Bilateral diastolic notch between 24+0 and 27+6 weeks of gestation could predict the diagnosis of preeclampsia with 75% sensitivity, 82% specificity, positive predictive value of 50% and negative predictive value of 93%. The analysis of data obtained between 16+0 and 19+6 weeks and between 24+0 and 27+6 weeks demonstrated that high values of mean pulsatility index were found in patients affected by preeclampsia compared with those found in the group of normotensive patients. Conclusion: pregnancies complicated by preeclampsia had significantly higher prevalence of bilateral notches and higher mean pulsatility indexes in each of the ranges studied. Since no specific treatment is currently available, the ability to predict the disease at its onset, in the first half of pregnancy, can facilitate early monitoring, increased support, and the ability to intervene at the appropriate time so as to reduce the maternal-fetal morbidity and mortality observed in preeclampsia.

Key words: Pre-eclampsia; Pre-eclampsia/prevention & control; Laser-Doppler Flowmetry; Hypertension; Arteries; Uterus.

INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia (PE) representa a principal causa de mortalidade materna nos países desenvolvidos.¹ Em todo o mundo, 10 a 15% dos óbitos maternos associam-se à PE e eclâmpsia.² No Brasil³, a PE é responsável por 23% das mortes maternas diretas.

Considera-se que o tecido placentário é suficiente e necessário para o desenvolvimento da PE, uma vez que sua remoção no momento do parto resulta em melhora da sintomatologia clínica.^{4,5} O aumento dos níveis pressóricos durante a gravidez associa-se a aumentado risco de descolamento prematuro de placenta (DPP), coagulação intravascular disseminada (CIVD), hemorragia cerebral, falência hepática e insuficiência renal aguda.²

A gestação normal é caracterizada por inflamação sistêmica, estresse oxidativo, alterações nos níveis de fatores angiogênicos e na reatividade vascular. Esse processo é exacerbado na PE, com queda associada dos mecanismos compensatórios, eventualmente resultando em disfunção vascular e placentária. A placenta hipóxica e isquêmica parece representar a base fisiopatológica da PE. A placenta e a vasculatura materna são fontes de oxigênio reativo e de espécies de nitrogênio que podem interagir e produzir oxidantes possivelmente responsáveis pelas alterações na função vascular observada na PE. A interação entre hipóxia placentária e disfunção vascular materna parece ocorrer através de fragmentos do sincitiotrofoblasto ou fatores angiogênicos secretados pela placenta na circulação materna.⁵

Considerando sua incidência significativa e gravidade, torna-se essencial, na identificação da PE, um teste efetivo de rastreamento para que possa ser detectada com precosidade.⁶ Como nenhum tratamento específico para PE está atualmente disponível, sua predição pode facilitar não só sua monitorização precoce, como a instituição de medidas de suporte e a intervenção em momento apropriado para reduzir a morbimortalidade materno-fetal associada.⁷

O método tradicional para rastreamento da PE consiste na avaliação da história materna, o que permite identificar apenas 30 e 20% dos casos aproximadamente, destinados a desenvolver PE precoce e tardiamente, respectivamente.⁸ A pressão arterial e a proteinúria também não são bons preditores do resultado materno ou fetal adverso, sendo necessário o desenvolvimento de marcadores adicionais.⁹

A dopplerfluxometria de artérias uterinas permite a identificação de mulheres em risco para o desenvolvimento da PE, em especial a variedade precoce, facilitando o uso oportuno de profilaxia antiplaquetária para prevenir ou abrandar o desenvolvimento da forma grave da doença.⁷ Achados anormais no doppler de artérias uterinas no primeiro e segundo trimestres da gestação têm sido propostos como testes de rastreamento adequados para a predição da PE^{2,6,10,11}, crescimento intrauterino restrito (CIUR), DPP e parto pré-termo.¹⁰

O objetivo deste estudo consiste em avaliar a capacidade de predizer a ocorrência de PE por meio do doppler das artérias uterinas em grupo de risco clínico e epidemiológico para o seu desenvolvimento.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado estudo longitudinal e prospectivo no período de janeiro de 2011 a março de 2012 no serviço de Pré-natal de Alto Risco do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Foram incluídas 81 gestantes com idade superior a 18 anos, sem malformações fetais e com fatores de risco para PE, avaliadas nos intervalos gestacionais compreendidos entre 16⁺⁰ e 19⁺⁶ semanas e 24⁺⁰ e 27⁺⁶ semanas. Os fatores de risco considerados foram aqueles já descritos na literatura.¹² Foram excluídas pacientes com prontuário incompleto, critérios diagnósticos duvidosos para PE, perda de seguimento e desenvolvimento de hipertensão gestacional. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa

(COEP) da UFMG. Todas as pacientes leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram avaliados: idade materna; paridade; IMC; idade gestacional segundo a data da última menstruação, com confirmação pelo ultrassom de primeira metade da gestação; medida da pressão arterial média (PAM); e doppler das artérias uterinas para cálculo do índice de pulsatilidade médio (IP médio) e avaliação da persistência da incisura protodiastólica bilateral. O grupo de pacientes acometidas pela PE foi comparado ao grupo de pacientes que não desenvolveram a doença e, dentro dos casos de PE, o grupo que desenvolveu a forma precoce foi comparado ao grupo que desenvolveu a forma tardia.

Estudo dopplerfluxométrico das artérias uterinas

O doppler das artérias uterinas foi realizado com sonda linear de 7,5 mHz (*SONOACE 8800® – Medison Co, Ltd*). As artérias uterinas direita e esquerda foram visibilizadas no corte longitudinal lateral ao útero e ondas de velocidade de fluxo (OVF) foram obtidas com a paciente em decúbito dorsal e cabeça levemente elevada em ambos os intervalos do estudo. Foram insonadas sempre as duas artérias uterinas em seu terço proximal e doppler pulsátil foi utilizado para obter três ondas de velocidade de fluxo (OVF) consecutivas. A seguir, o IP de cada artéria foi medido para cálculo do IP médio e avaliou-se a morfologia da OVF à procura da incisura protodiastólica.

A avaliação da incisura protodiastólica foi realizada em ambos os intervalos do estudo. Porém, considerando que nas gestações de evolução normal as incisuras protodiastólicas desaparecem até a 26ª semana de gestação^{13,14}, foi considerado exame alterado a persistência da incisura bilateral no segundo intervalo do estudo.

Critérios diagnósticos para pré-eclâmpsia

Para o diagnóstico de PE, utilizou-se a classificação clínica da doença em suas formas leve e grave¹⁵ e a classificação baseada no início das manifestações clínicas, ou seja, PE precoce (pacientes que apresentam início da sintomatologia abaixo de 34 semanas) e PE tardia (pacientes nas quais os sintomas iniciam-se após 34 semanas).¹⁶⁻¹⁸

Análise estatística

Para o cálculo da amostra, considerou-se o erro alfa (α) de 5% e o erro beta (β) de 20%. A amostra estimada foi superior a 52 pacientes, semelhante aos estudos de Bujoldet *et al.*¹⁹ e Teixeira *et al.*²⁰ O teste para normalidade de SHAPIRO-WILK foi utilizado para se verificar a normalidade de todas as variáveis quantitativas. Para as variáveis categóricas, usou-se o teste qui-quadrado de Pearson assintótico quando 20% das caselas da tabela de contingência apresentaram valor esperado entre um e cinco e 80% valor esperado acima de cinco. Quando mais de 20% das caselas exibiram valor esperado entre um e cinco, adotou-se o teste qui-quadrado de Pearson exato. Para as variáveis quantitativas, foi utilizado o teste t de Student quando as mesmas apresentaram distribuição normal e o teste Mann Whitney para as variáveis de distribuição não normal. Os valores de IP médio foram descritos pelo *box-plot*. Nas comparações das variáveis entre os dois momentos de avaliação para cada grupo, utilizou-se o teste t pareado para as variáveis quantitativas de distribuição normal e o teste Wilcoxon para as variáveis quantitativas de distribuição não normal. Já para as comparações das diferenças das variáveis nos dois momentos de avaliação entre os grupos, foram empregados o teste t de Student para variáveis de distribuição normal e o teste Mann Whitney para as variáveis de distribuição não normal. O nível de significância utilizado foi de 0,05. Na avaliação da incisura protodiastólica como método de predição da PE entre 24⁺⁰ e 27⁺⁶ semanas de gestação, foram feitos cálculos de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN). Para a avaliação do IP médio como método preditor de PE entre 16⁺⁰ e 19⁺⁶ semanas de gestação e entre 24⁺⁰ e 27⁺⁶ semanas de gestação, foram usados a análise de teste diagnóstico via curva ROC, cálculos de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN. Na avaliação combinada entre o IP médio da segunda avaliação e incisura protodiastólica foram calculados sensibilidade, especificidade, VPP e VPN.

RESULTADOS

Do total de 81 pacientes, 11 foram excluídas por perda de seguimento e oito por não apresentarem todos os critérios necessários para o diagnóstico de PE. Das 62 pacientes incluídas, 50 não desenvolveram PE e 12 foram acometidas pela doença. Dessas, cinco apresentaram a forma precoce e sete a forma tardia.

As características das gestantes selecionadas foram avaliadas no primeiro momento, ou seja, na abordagem realizada entre 16⁺⁰ e 19⁺⁶ semanas de gestação. Considerando as variáveis qualitativas, em relação à paridade 25 (40,3%) pacientes eram nulíparas. Quanto à cor da pele, a maioria (27; 43,5%) caracterizou-se como faioderma. Em relação ao peso, 28 (45,2%) pacientes tinham índice de massa corporal (IMC) alterado, caracterizando sobrepeso ou obesidade. No tocante às variáveis quantitativas, a média de idade materna encontrada foi de 29,8 anos, mediana de IMC de 23,2 kg/m² e média de PAM de 90,8 mmHg.

Nos fatores de risco apresentados pelas pacientes, a história prévia de PE respondeu pela maioria dos casos (22,6%), seguida pela nuliparidade (17,7%).

Observou-se, quando as pacientes foram avaliadas no período de 16⁺⁰ a 19⁺⁶ semanas, que as características demográficas, gestacionais e valores de pressão arterial sistêmicas foram semelhantes nos grupos com e sem PE. Apuraram-se, quando comparado o IP médio, valores significativamente maiores no grupo de pacientes que desenvolveu PE (p=0,010) (Tabela 1).

Tabela 1 - Comparação das variáveis obtidas na primeira avaliação entre as pacientes não acometidas e acometidas pela doença

Variáveis	Não PE	PE	Valor p
Gestações *			
1	19(90,5)	2(9,5)	0,336 ³
≥ 2	31(75,6)	10(24,4)	
Cor da pele *			
Faioderma	22(81,5)	5(18,5)	1,000 ³
Leucoderma	14(82,4)	3(17,6)	
Melanoderma	14(77,8)	4(22,2)	
Idade materna **	29,8 ± 6,6	30,0 ± 4,4	0,921 ¹
Pressão arterial média (PAM)**	90,0 ± 8,3	93,8 ± 5,5	0,130 ¹
Índice de pulsatilidade médio **	1,11 ± 0,24	1,31 ± 0,17	0,010 ¹
Índice de massa corporal (IMC) ***	23,2 ± 9,0	24,6 ± 7,9	0,219 ²
Idade gestacional***	17,5 ± 3,0	16,5 ± 1,0	0,059 ²

* n (%); ** média ± desvio padrão; *** mediana ± intervalo interquartil.
¹ Teste t-Student. ² Teste Mann-Whitney. ³ Teste Qui-quadrado Exato de Pearson.

A avaliação de pacientes no período entre 24⁺⁰ e 27⁺⁶ semanas de gestação (Tabela 2) não permitiu identificar diferenças na idade gestacional e PAM. O IP médio foi significativamente maior no grupo de pacientes com PE (p<0,0001). A incisura bilateral das artérias uterinas foi observada em 18 das 62 pacientes acompanhadas (29%), sendo presente em 50% dos casos de PE e ausente em 93,2% entre as que não desenvolveram a doença. Considerando esses dados, a incisura bilateral protodiastólica verificada no momento da segunda avaliação, ou seja, entre 24⁺⁰ e 27⁺⁶ semanas de gestação, foi capaz de prever o aparecimento das manifestações clínicas de PE com 75% de sensibilidade, 82% de especificidade, VPP de 50% e VPN de 93%.

Tabela 2 - Comparação das variáveis obtidas na segunda avaliação entre as pacientes não acometidas e acometidas pela doença

Variáveis	Não PE	PE	Valor p
Idade gestacional ***	26,0±2,0	25,0±1,0	0,508 ²
Pressão arterial média (PAM)***	83,3±10,0	91,7±16,7	0,064 ²
Índice de pulsatilidade médio **	0,86±0,15	1,16±0,19	<0,0001 ¹
Incisura bilateral			
Sim *	9 (50,0)	9 (50,0)	< 0,0001 ³
Não *	41(93,2)	3(6,8)	

* n (%); ** média ± desvio padrão; *** mediana ± intervalo interquartil.
¹ Teste t-Student. ² Teste Mann-Whitney. ³ Teste Qui-quadrado Exato de Pearson.

Não foi constatada significância estatística quando comparada a diferença entre as médias do IP médio observadas nos dois momentos de avaliação, nas pacientes com e sem PE (p=0,099).

Verificou-se, quando comparado o IP médio entre os dois momentos de avaliação (Tabela 3), redução significativa do IP médio nas pacientes com e sem PE (p 0,009 e p<0,0001, respectivamente) (Tabela 3). Para a PAM, foi obtida redução significativa do primeiro para o segundo momento do estudo apenas nas pacientes que não desenvolveram a doença (Tabela 3).

Tabela 3 - Comparação das variáveis clínicas entre os dois intervalos de tempo estudados

Variáveis	PE			Não PE		
	1ª Avaliação ^A	2ª Avaliação ^B	Valor-p	1ª Avaliação ^A	2ª Avaliação ^B	Valor-p
IP médio *	1,31±0,17	1,16±0,19	0,009 ²	1,11±0,24	0,86±0,15	<0,0001 ²
PAM **	93,3±5,8	91,7±16,7	0,067 ¹	90,8±13,3	83,3±10,00	<0,0001 ¹

* média ± desvio padrão; ** mediana ± intervalo interquartil; PAM: pressão arterial média; IP médio: índice de pulsatilidade médio; ¹ Teste Wilcoxon; ² Teste t-Student Pareado; ^A 16⁺⁰ a 19⁺⁶ semanas; ^B 24⁺⁰ a 27⁺⁶ semanas.

A Figura 1 apresenta um gráfico com o comportamento do IP médio realizado nos dois momentos de avaliação (16⁺⁰ a 19⁺⁶ e 24⁺⁰ a 27⁺⁶ semanas de gestação), entre os dois grupos de gestantes (acometidas e não acometidas pela PE). Em ambos os grupos a média do IP médio foi maior no período entre 16⁺⁰ e 19⁺⁶ semanas de gestação.

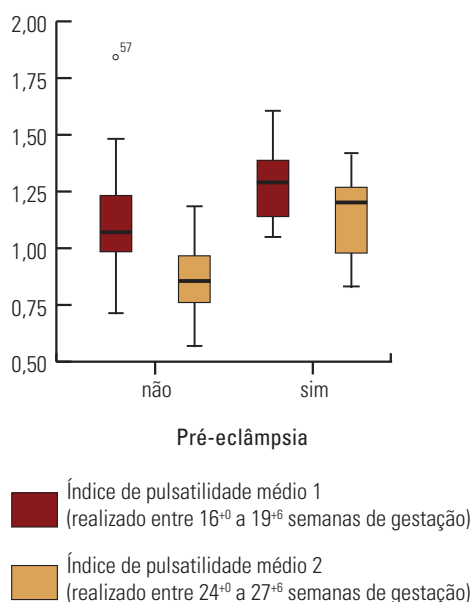


Figura 1 - Gráfico com o comportamento do índice de pulsatilidade médio das artérias uterinas nos dois períodos de avaliação, entre os grupos de gestantes normotensas e com desenvolvimento de pré-eclâmpsia.

A curva ROC construída a partir dos dados obtidos no primeiro momento de avaliação das pacientes (16⁺⁰ a 19⁺⁶ semanas de gestação) apresenta área de 0,767, com intervalo de confiança 95% de 0,643 a 0,890 e valor p=0,004 (Figura 2, Tabela 5). De acordo com as definições estatísticas (Tabela 4), o resultado da área sob a curva ROC (AUC) revela que o IP médio realizado no primeiro momento do estudo pode ser classificado como método regular de diagnóstico de PE, pois a área se encontra no intervalo de 0,7 a 0,8.

Tabela 4 - Valores para interpretação da área sob a curva ROC na eficiência estatística

Área (AUC)	Qualidade do diagnóstico
0,9 a 1,0	Excelente
0,8 a 0,9	Bom
0,7 a 0,8	Regular
0,6 a 0,7	Ruim
0,5 a 0,6	Insignificante

Fonte: Martinez *et al.* ²¹

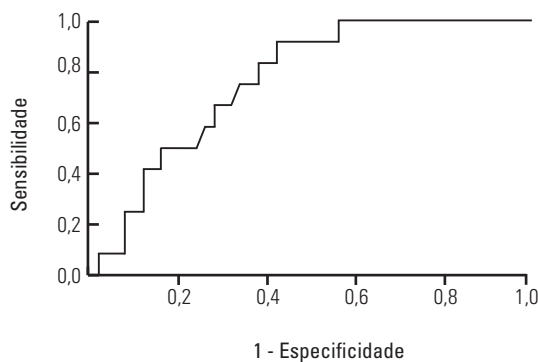


Figura 2 - Curva ROC dos valores de IP médio obtidos entre 16+0 e 19+6 semanas de gestação nas pacientes com PE.

Tabela 5 - Dados Curva ROC do primeiro momento de avaliação

AUC	IC95% AUC	Valor p
0,767	0,643-0,890	0,004

AUC – Área sob a Curva ROC; IC – Intervalo de Confiança.

A determinação dos valores de IP médio considerados como pontos de corte para a predição de PE foi realizada a partir de cinco critérios: alta especificidade; alta sensibilidade; alto VPP; alto VPN; e alta sensibilidade; e alta especificidade. Para este último critério, foram obtidos dois pontos de corte. O ponto de corte que apresentou melhor resultado no critério de alta especificidade (98%) foi 1,59; nos critérios de alta sensibilidade (91,7%) e alto VPN (96,7%), 1,12; no critério de alto VPP, nenhum ponto foi encontrado; e no critério de alta sensibilidade (91,7 e 83,3%) e especificidade (58 e 62%), foram encontrados, respectivamente, os pontos de corte de 1,12 e 1,14.

Em relação aos dados obtidos no segundo momento de avaliação (24⁺⁰ a 27⁺⁶ semanas de gestação), a curva ROC apresenta área de 0,890, com intervalo de confiança 95% de 0,788 a 0,992 e valor p<0,0001 (Figura 3, Tabela 6). De acordo com a Tabela 4, o resultado da área sob a curva ROC (AUC) revela que o IP médio realizado no segundo momento do estudo pode ser classificado como bom método preditor de PE, pois a área se encontra no intervalo de 0,8 a 0,9.

A determinação dos valores de IP médio nesse intervalo gestacional considerados como pontos de corte para a predição de PE foi realizada utilizando-se os mesmos critérios. O ponto de corte que apresentou melhor resultado nos critérios de alta especificidade (98%) e alto VPP (87,5%) foi 1,17; nos critérios de alta sensibilidade (91,7%) e alto VPN (97,3%), 0,95; e no critério de alta sensibilidade (91,7% para os dois pontos)

e especificidade (70% e 72%), foram encontrados, respectivamente, os pontos de corte de 0,93 e 0,95.

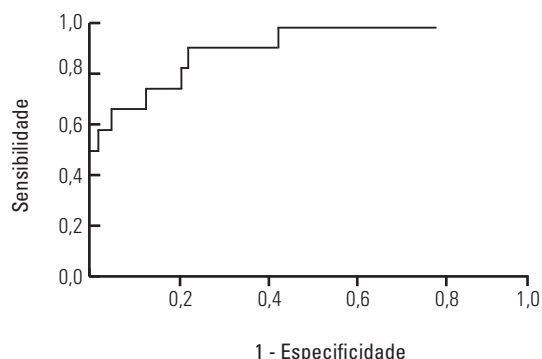


Figura 3 - Curva ROC dos valores de IP médio obtidos no segundo momento de avaliação (24+0 a 27+6 semanas de gestação).

Tabela 6 - Dados Curva ROC do segundo momento de avaliação

AUC	IC95% AUC	Valor p
0,890	0,788 - 0,992	< 0,0001

AUC – Área sob a Curva ROC; IC – Intervalo de Confiança.

Considerando o ponto de corte de IP médio realizado entre 24⁺⁰ e 27⁺⁶ semanas de gestação que se mostrou mais sensível ($\geq 0,95$), a utilização da associação IP médio e incisura protodiastólica como métodos preditores de PE demonstrou sensibilidade reduzida quando comparada ao uso isolado do IP médio (Tabela 7).

Tabela 7 - Análise da predição da pré-eclâmpsia com a associação dos exames

Pontos de corte	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
Incisura protodiastólica bilateral presente e IP médio* $\geq 0,95$	0,889	0,667	0,727	0,857

* Índice de pulsatilidade médio realizado entre 24⁺⁰ e 27⁺⁶ semanas de gestação.

DISCUSSÃO

A PE é das condições mais intrigantes e desafiadoras da ciência médica. Apesar de intensas pesquisas e do rápido avanço do conhecimento, sua etiologia ainda não está completamente esclarecida. Além disto, o fato de ser doença exclusiva da gestação humana limita o desenvolvimento de modelos animais. Atualmente,

a busca de um entendimento fisiopatológico sinaliza um caminho para o rastreamento, predição e acompanhamento mais efetivo e precoce da doença, minimizando ou mesmo retardando seu agravamento.

O doppler das artérias uterinas tem sido bastante investigado como marcador que reflete o desenvolvimento ou perfusão do leito vascular placentário.^{7,14,21-24} O uso do doppler de artérias uterinas em vários momentos da gestação pode representar grande oportunidade para detecção precoce da PE.⁶ Até o presente, não existem intervenções profiláticas que possam reduzir substancialmente o risco da doença.²⁴ Portanto, a possibilidade de estratificação da assistência pré-natal é provavelmente o maior benefício do rastreamento com doppler de artérias uterinas no segundo trimestre da gestação.²⁵

Neste estudo, acompanhou-se prospectivamente um grupo de gestantes de risco para a PE, em momentos que correspondem ao processo de invasão trofoblástica. A seleção de um grupo de pacientes de risco para o desenvolvimento de PE foi realizada considerando que este seria o grupo que mais se beneficiaria do exame proposto.

Neste estudo, o primeiro período gestacional utilizado para realização do doppler de artérias uterinas foi assim definido com base no momento mais provável de admissão das gestantes no serviço de pré-natal de alto risco no sistema público de saúde brasileiro. Para a definição do segundo período gestacional de avaliação dopplerfluxométrica das artérias uterinas, foram consideradas a fisiopatologia da doença em questão, isto é, o provável momento de conclusão do processo de invasão trofoblástica das artérias espiraladas, assim como a avaliação de dados já apresentados na literatura de estudos que utilizaram avaliação do doppler de artérias uterinas no segundo trimestre da gestação.^{24,26}

Os dados aqui apresentados demonstram que a incisura bilateral protodiastólica no momento da segunda avaliação, ou seja, entre 24⁺⁰ e 27⁺⁶ semanas de gestação, foi capaz de prever o diagnóstico de PE com 75% de sensibilidade, 82% de especificidade, VPP de 50% e VPN de 93%. A incisura bilateral no segundo intervalo do estudo sugere, portanto, risco aumentado de desenvolvimento de PE. Estes dados são corroborados pelos encontrados por Espinoza *et al.*²⁷ que, após avaliação dopplerfluxométrica realizada entre 23 e 25 semanas de gestação, concluíram que a incisura protodiastólica representa fator de risco independente para o desenvolvimento da doença.

Ao contrário, os dados deste estudo sugerem também que entre 24⁺⁰ e 27⁺⁶ semanas de gestação a ausência da incisura protodiastólica de artérias uterinas confere às pacientes 93% de probabilidade do não desenvolvimento de PE ao longo de suas gestações. Comparativamente, de Aguiar *et al.*¹⁴ preconizaram, após avaliar a associação entre a incisura protodiastólica nas artérias uterinas maternas e as alterações histopatológicas dos vasos uteroplacentários, que a adequada invasão trofoblástica do leito placentário, revelada por histologia típica de alterações fisiológicas, resulta na ausência de incisura protodiastólica bilateral das artérias uterinas maternas. Estes dados reforçam os mecanismos fisiopatológicos da doença, ou seja, o possível papel da invasão trofoblástica inadequada no desenvolvimento da PE.

Em relação à perfusão das artérias uterinas, a análise dos dados obtidos no primeiro período do estudo (16⁺⁰ a 19⁺⁶ semanas de gestação) demonstra que elevados valores de IP médio foram encontrados nas pacientes que desenvolveram PE (média 1,31) quando comparados aos valores encontrados nas pacientes que não desenvolveram a doença (média 1,11; $p < 0,05$). Desta forma, as pacientes que apresentaram altos índices de pulsatilidade médio das artérias uterinas apresentaram mais incidência de PE no decorrer da gestação. Estes resultados foram similares aos previamente reportados por Llurba *et al.*²³ e Onwudiwe *et al.*²⁴ O estudo de Llurba *et al.*²³ realizou avaliações dopplerfluxométricas no período de 19 a 22 semanas de gestação. Esses autores observaram que o IP médio de artérias uterinas foi capaz de identificar 70,6% das gestações que subsequentemente desenvolveram PE precoce e 23,5% daquelas que desenvolveram PE tardia. Onwudiwe *et al.*²⁴ analisaram gestantes no período de 22 a 24 semanas e obtiveram valores de IP médio significativamente mais altos nas pacientes que desenvolveram PE e hipertensão gestacional quando comparado ao grupo que não desenvolveu a doença.

De acordo com as definições estatísticas (Tabela 4), o resultado da área sob a curva ROC (AUC 0,767) revela que o IP médio realizado no primeiro momento do estudo pode ser classificado como método regular de diagnóstico de PE, pois a área se encontra no intervalo de 0,7 a 0,8. Entretanto, nesse mesmo período de avaliação, não foi encontrado valor de IP médio que apresentasse alto valor preditivo positivo. O valor de IP médio superior ou igual a 1,12 foi coincidente para três dos seis critérios avaliados na curva ROC: alta sensibilidade, alto VPN e alta sensibilidade e especificidade.

Este dado sugere que as pacientes portadoras de fatores de risco para PE, avaliadas no período de 16⁺⁰ a 19⁺⁶ semanas de gestação e que apresentem valores de IP médio superiores ou iguais a 1,12, necessitam de acompanhamento pré-natal mais frequente para adequada vigilância dos níveis pressóricos e possível diagnóstico precoce dessa doença.

No segundo período do estudo (24⁺⁰ a 27⁺⁶ semanas de gestação), os valores de IP médio identificados foram maiores no grupo de pacientes acometidas pela PE (média 1,16) quando comparado aos encontrados no grupo de pacientes sadias (média 0,86; $p < 0,0001$). De forma semelhante, Plasencia *et al.*²⁶ investigaram o doppler de artérias uterinas como método preditor de PE em dois períodos gestacionais (11⁺⁰ a 13⁺⁶ semanas e 21⁺⁰ a 24⁺⁶ semanas) e encontraram médias do logaritmo do IP significativamente maiores no grupo de pacientes que desenvolveram PE, quando comparado ao grupo de pacientes não acometidas pela doença.

Em relação aos dados obtidos no segundo momento de avaliação (24⁺⁰ a 27⁺⁶ semanas de gestação), o resultado da área sob a curva ROC (AUC 0,890) revela que o IP médio realizado no segundo momento do estudo pode ser classificado como bom método preditor de PE, pois a área se encontra no intervalo de 0,8 a 0,9. Comparativamente, Espinoza *et al.*²⁷, ao estudar gestações no período de 23 a 25 semanas, demonstraram que o IP médio de artérias uterinas superior ao percentil 95 e/ou a incisura bilateral representou AUC de 0,619 para predição de PE e AUC de 0,821 para predição da variedade precoce da doença. No segundo intervalo do estudo, nota-se valor de IP médio ($\geq 0,95$) coincidente para os mesmos três critérios registrados no primeiro momento de avaliação: alta sensibilidade, alto VPN e alta sensibilidade e especificidade. Por conseguinte, os dados sugerem que as portadoras de fatores de risco para PE avaliadas no período gestacional de 24⁺⁰ a 27⁺⁶ semanas que apresentem IP médio superior a 0,95 merecem vigilância adequada e atenção especial quanto ao diagnóstico precoce da PE.²⁸

Entre 24⁺⁰ e 27⁺⁶ semanas de gestação, para valores de IP médio superiores ou iguais a 0,95, observou-se mais sensibilidade para predição do desenvolvimento de PE com o uso isolado do IP médio, se comparado à sensibilidade encontrada para a associação IP médio e incisura protodiastólica (88,9%), o que pode ser explicado pelo reduzido número de pacientes com persistência da incisura ($n=18$).

CONCLUSÃO

O doppler de artérias uterinas representa método útil, não invasivo, que permite o acesso precoce e indireto das modificações induzidas pela gravidez na circulação uteroplacentária. Comparadas às gestações com resultados normais, as gestações complicadas pela PE mostraram prevalência significativamente maior de incisura bilateral e medidas de IP médio maiores em cada um dos intervalos estudados. Portanto, para população portadora de fatores de risco para o desenvolvimento de PE, a persistência da incisura bilateral entre 24⁺⁰ e 27⁺⁶ semanas de gestação, assim como a observação de valores de IP médio superiores aos pontos de corte evidenciados pelas curvas ROC de ambos os intervalos do estudo (16⁺⁰ a 19⁺⁶ semanas e 24⁺⁰ a 27⁺⁶ semanas), apresentam boa capacidade de predição dessa disfunção hipertensiva no decorrer dessas gestações.

REFERÊNCIAS

1. Roberts JM, Lain KY. Recent Insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta*. 2002; 23:359-72.
2. Jim B, Sharma S, Kebede T, Acharya A. Hypertension in pregnancy: a comprehensive update. *Cardiol Rev*. 2010; 18:178-89.
3. Victora CG, Aquino EML, Leal MC, Monteiro CA, Barros FC, Szwarwald CL. Saúde de mães e crianças no Brasil: progressos e desafios. 2011. [Citado em 2013 jul 10]. Disponível em: <http://download.thelancet.com/flatcontentassets/pdfs/brazil/brazilpor2.pdf>
4. Cudihy D, Lee RV. The pathophysiology of pre-eclampsia: current clinical concepts. *J Obstet Gynaecol*. 2009; 29:576-82.
5. Rolfo A, Many A, Racano A, Tal R, Tagliaferro A, Ietta F *et al.* (2010). Abnormalities in oxygen sensing define early and late onset pre-eclampsia as distinct pathologies. *Plos One*. 2010; 5(10):e13288.
6. Myatt L, Webster RP. Is vascular biology in preeclampsia better? *J Thromb Haemost*. 2009 Mar; 7(3):375-84.
7. Lovgren TR, Dugoff L, Galan HL. Uterine artery doppler and prediction of preeclampsia *Clin Obstet Gynecol*. 2010 Dec; 53(4):888-98.
8. Bahado-Singh RO, Jodicke C. Uterine artery doppler in first-trimester pregnancy screening. *Clin Obstet Gynecol*. 2010 Dec; 53(4):879-87.
9. Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension*. 2009 May; 53(5):812-8.
10. Reis ZSN, Lage EM, Teixeira PG, Porto L, Guedes LR, Oliveira ECL, *et al.* Pré-eclâmpsia precoce e tardia: uma classificação mais adequada para o prognóstico materno e perinatal? *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010; 32(12):584-90.
11. Gómez O, Figueras F, Fernández S, Bannasar M, Martínez JM, Puerto B, *et al.* Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Aug; 32(2):128-32.
12. Brandão AH, Pereira LM, Gonçalves AC, Reis ZS, Leite HV, Cabral AC. Comparative study of endothelial function and uterine artery doppler velocimetry between pregnant women with or without preeclampsia development. *J Pregnancy*. 2012; 2012:909315.
13. Dekker GA, de Vries JI, Doelitzsch PM, Huijgens PC, von Blomberg BM, Jakobs C, *et al.* Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Oct; 173(4):1042-8.
14. Fleischer A, Schulman H, Farmakides G, Bracero L, Grunfeld L, Rochelson B, *et al.* Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 1986 Apr; 154(4):806-13.
15. Aguiar RALP, Cabral ACV, Lana AMA. Associação entre a incisura diastólica das artérias uterinas e a histologia do leito placentário em grávidas com pré-eclâmpsia. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2001; 23(7):431-8.
16. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Jul; 183(1):S1-S22.
17. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension*. 2008 Apr; 51(4):970-5.
18. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension*. 2008 Nov; 52(5):873-80.
19. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2003; 22(2):143-8.
20. Bujold E, Chaiworapongsa T, Romero R, Gervasi MT, Espinoza J, Goncalves LF *et al.* Neonates born to pre-eclamptic mothers have a higher percentage of natural killer cells (CD3-/CD56+16+) in umbilical cord blood than those without pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003 Nov; 14(5):305-12.
21. Teixeira PG. Avaliação do valor preditivo do PLGF e sFlt-1 e do doppler das artérias uterinas no rastreamento da pré-eclâmpsia. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina da UFMG; 2011.
22. Martinez EZ, Lozada-Neto F, Ferreira BB. A curva ROC para testes diagnósticos. *Cad Saúde Col*. 2003; 11(1):7-31.
23. Gómez O, Figueras F, Martínez JM, del Río M, Palacio M, Eixarch E, *et al.* Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006 Nov; 28(6):802-8.
24. Llubra E, Carreras E, Gratacos E, Juan M, Astor J, Vives A, *et al.* Maternal history and uterine artery Doppler in the assessment of risk for development of early- and late-onset preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol Int*. 2009; 2009:275613.
25. Onwudiwe N, Yu CK, Poon LC, Spiliopoulos I, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by a combination of maternal history, uterine artery Doppler and mean arterial pressure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Dec; 32(7):877-83.

26. Kurdi W, Campbell S, Aquilina J, England P, Harrington K. The role of color Doppler imaging of the uterine arteries at 20 weeks' gestation in stratifying antenatal care. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 Nov; 12(5):339-45.
 27. Plasencia W, Maiz N, Poon L, Yu C, Nicolaides KH. Uterine artery doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks and 21 + 0 to 24 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Aug; 32(2):138-46.
 28. Espinoza J, Kusanovic JP, Bahado-Singh R, Gervasi MT, Romero R, Lee W. Should bilateral uterine artery notching be used in the risk assessment for preeclampsia, small-for-gestational-age, and gestational hypertension? *J Ultrasound Med.* 2010 Jul; 29(7):1103-15.
-