

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia**

Razão entre os picos de velocidade no Doppler da artéria oftálmica em gestantes com pré-eclâmpsia: correlação com marcadores de gravidade e desfechos maternos e perinatais

Maria Teresa Pedrazzi Chaves

Orientador:

Prof. Dr. Sérgio Hofmeister Martins-Costa

Coorientador:

Prof.Dr. José Geraldo Lopes Ramos

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de mestre.

Porto Alegre, abril de 2016.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, quero agradecer ao meu orientador Prof. Dr. Sérgio Hofmeister de Almeida Martins-Costa e ao meu coorientador Prof. Dr. José Geraldo Lopes Ramos pela oportunidade que me foi dada e pelo incentivo, essencial para a realização deste projeto de pesquisa.

Em segundo lugar quero agradecer a Prof. Dra. Maria Lúcia da Rocha Oppermann, que compartilhou o seu vasto conhecimento, me auxiliando na interpretação dos meus dados, sendo sua colaboração fundamental para a conclusão deste estudo.

Quero agradecer ao Prof. Dr. Valentino Magno que me auxiliou na tarefa de revisão final do meu banco de dados, à Dra. Clarice Borba que me ajudou na formatação deste estudo, e aos meus colegas contratados e residentes desta instituição pelo estímulo.

Agradeço ao Prof. Dr. José Antônio de Azevedo Magalhães, ao Prof. Dr. Ricardo Palma Dias, ao Prof. Dr. Eduardo Becker Junior, à Prof. Dra. Jaqueline Neves Lubianca e ao Prof. Dr. João Steibel em participar da banca de avaliação desta dissertação de mestrado.

Agradeço ainda ao meu marido, Othelo Laurent Junior, pela parceria ao longo de todos estes anos e paciência durante este período de trabalho.

E, por último, agradeço às pacientes vinculadas ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre que consentiram em participar do estudo, permitindo assim a conclusão deste projeto de pesquisa.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
RESUMO	6
ABSTRACT.....	8
INTRODUÇÃO.....	10
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA.....	13
MARCO CONCEITUAL ESQUEMÁTICO.....	15
REVISÃO DA LITERATURA.....	16
1. Epidemiologia	16
2. Etiopatogenia	17
3. Fatores de risco para PE.....	18
4. Classificação dos distúrbios hipertensivos	20
4.1. Hipertensão crônica	21
4.2 Hipertensão Gestacional.....	21
4.3 Pré-eclâmpsia: nova ou sobreposta à hipertensão crônica	22
4.3.1 Proteinúria patológica	22
4.3.2 Disfunção em órgãos alvos maternos	22
4.3.3 Síndrome HeLLP	23
4.3.4 Eclâmpsia	23
4.3.4.1 PRES	23
4.3.5 Disfunção na unidade útero-placentária	24
4.4 Hipertensão do avental branco.....	24
5. Doppler da artéria oftálmica e pré-eclampsia	24

HIPÓTESES	38
HIPÓTESE NULA	38
HIPÓTESE ALTERNATIVA.....	38
OBJETIVOS.....	39
GERAL.....	39
ESPECÍFICOS.....	39
ARTIGO EM INGLÊS.....	40
ANEXOS.....	57
Anexo 1 – Instrumento de Pesquisa.....	57
Anexo 2 - Termo de Consentimento Informado Livre e Esclarecido	59
Anexo 3 - Tabelas	65
REFERENCIAS	74

LISTA DE ABREVIATURAS

- ACM - Artéria Cerebral Média
- Alt - Altura
- AO - Artéria Oftálmica
- AU- Artéria Umbilical
- EDV - Velocidade diastólica final
- HAS - Hipertensão arterial sistêmica
- IG - Idade Gestacional
- IMC - Índice de Massa Corporal
- IP - Índice de Pulsatilidade
- IR - Índice de Resistência
- ISSHP - Sociedade Internacional para estudo da Hipertensão na Gestação
- LDH - Lactato Desidrogenase
- MgSO₄ - Sulfato de Magnésio
- PA - Pressão Arterial
- PAD - Pressão Arterial Diastólica
- PAS - Pressão Arterial Sistólica
- PAM – Pressão Arterial média
- PEL - Pré-eclâmpsia leve
- PEG - Pré-eclâmpsia grave
- PMV - Velocidade de pico mesodiastólico
- PRF - Frequencia de repetição de pulso
- PSV - Velocidade de pico sistólico
- PIG - Pequeno para a idade gestacional
- PR ou RPV - Razão entre os picos de velocidade Mesodiastólica e Sistólica-Peak ratio
- PRES - Síndrome de encefalopatia posterior reversível
- ROC - Receiver Operating Characteristic
- RCF- Restrição de crescimento fetal
- SNC - Sistema nervoso central
- Síndrome HeLLP – acronimo de Plaquetopenia, Aumento do TGO e LDH
- TGO - Aminotransferase Glutâmico Oxalacética
- TGP - Transaminase glutâmico Pirúvica

RESUMO

Objetivos: Avaliar as alterações no Doppler da artéria oftálmica nas pacientes com pré-eclâmpsia, através do *Peak Ratio* da artéria oftálmica materna correlacionando os achados do Doppler com marcadores de gravidade e desfechos maternos e perinatais e relacionar as alterações na artéria oftálmica com os casos graves da doença.

Método: Estudo de coorte prospectivo, incluindo 58 mulheres com pré-eclâmpsia, com feto único, entre 23 e 40 semanas de gestação, sem doenças oculares ou neurológicas, não tabagistas, sem uso de medicação anticonvulsivante outra que não seja MgSO₄, atendidas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, entre abril de 2014 e setembro de 2015. O Doppler da artéria oftálmica materna foi realizado pelo mesmo observador, com a paciente em decúbito dorsal, usando um ecógrafo PHILIPS HD15, com um transdutor linear eletrônico com frequência de 7 a 10 MHz, posicionado transversalmente sobre a pálpebra fechada, com o color Doppler insonando a artéria oftálmica após esta cruzar o nervo ótico, a 15 mm de distância do disco óptico. A equipe médica assistente não teve informação sobre o resultado do Doppler da artéria oftálmica. Os resultados da razão entre os picos de velocidade mesodiastólica /sistólica da artéria oftálmica (PR) foram classificados em três grupos: PR<0,78 (normal); PR de 0,78 a 0,98 (alterado); PR≥ 0,99 (muito alterado). Os desfechos primários avaliados foram: (1) desfechos maternos compostos adversos - comprometimento do SNC (eclâmpsia e síndrome de encefalopatia posterior reversível); síndrome HeLLP; picos hipertensivos maternos (PA sistólica ≥160 mmHg, e ou PA diastólica ≥ 110mmHg); internação em UTI materna e morte materna - e (2) desfechos compostos perinatais adversos - peso

fetal ao nascimento < percentil 10; acidemia fetal; Apgar no 5' <7; internação em UTI neonatal de recém-nascido com peso >2500 gramas; nascimento pré-termo < 32 semanas; morte fetal e morte neonatal.

Resultados: Quanto maiores os índices do PR, maior a incidência de desfechos maternos compostos adversos ($p=0,004$). Pacientes que apresentaram picos hipertensivos durante a internação, tiveram PR significativamente maior ($p=0,004$). Desfechos compostos perinatais graves não mostraram associação com PR ($p=0,73$), porém no grupo de pacientes que apresentou PR muito alterado ($\geq 0,99$) a idade de interrupção da gestação foi mais precoce ($p=0,008$) e os recém-nascidos apresentaram mais baixo peso ao nascimento ($p=0,013$). Todas as pacientes do grupo com PR muito alterado ($\geq 0,99$) tiveram desfechos adversos.

Conclusões: A avaliação Doppler da artéria oftálmica materna é um exame de realização simples, não invasivo, e útil, sendo que o PR da artéria oftálmica muito alterado ($\geq 0,99$) em gestante com pré-eclâmpsia, pode identificar pacientes com risco significativamente aumentado de desfechos maternos graves e interrupção precoce da gestação.

Palavras-chave: Pré-eclâmpsia, eclâmpsia, hipertensão na gestação, Doppler em obstetrícia, Doppler da Artéria Oftálmica.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the association of a Dopplervelocimetric measure of maternal ophthalmic artery - the Peak Ratio - with adverse pregnancy outcomes in preeclamptic women.

Methods: Prospective cohort of 58 preeclamptic women were submitted to Doppler measures of ophthalmic artery (OA), performed by the same examiner, using equipment Philips HD15 with a linear transducer with color Doppler applied on the region medial to the optic nerve. The PR measures were classified as normal ($PR < 0.78$), abnormal ($PR 0.78-0.98$) and highly abnormal ($PR \geq 0.99$). Assistant physicians were blinded to OA Doppler results. The two primary outcomes were (1) a composite of adverse maternal conditions - central nervous injury, as eclampsia or posterior reversible encephalopathy syndrome; HeLLP syndrome; hypertensive crisis; maternal admission at intensive care unit or maternal death- and (2) a composite of adverse perinatal results – birthweight $< 10^{\text{th}}$ percentile for gestational age; neonatal acidemia; 5th minute Apgar score < 7 ; neonatal intensive care admission of babies weighing $> 2500\text{g}$; preterm birth < 32 weeks; fetal or neonatal death.

Results: The higher PR levels, the more incident were maternal adverse outcomes ($p=0.004$) as a composite, and hypertensive crisis after hospital admission ($p=0.004$) as a secondary end-point. Perinatal adverse outcomes were not associated with PR ($p=0.73$), but in the highly abnormal PR group (≥ 0.99), babies were born earlier ($p=0.008$) and weighing less ($p=0.013$). All women in the highly abnormal PR group (≥ 0.99) had an adverse outcome.

Conclusions: Mesodiastolic/systolic velocity peak ratio of maternal ophthalmic artery ≥ 0.99 in preeclampsia can identify women at the highest risk of an adverse maternal outcomes and the pregnancies with the most preterm delivery.

Key words: preeclampsia-eclampsia, hypertensive pregnancy, obstetric Dopplervelocimetry, ophthalmic artery Doppler measures

INTRODUÇÃO

Os distúrbios hipertensivos na gravidez, incluindo a pré-eclâmpsia, complicam mais de 10% de todas as gestações e constituem uma das principais causas de prematuridade, restrição de crescimento intrauterino, morbimortalidade materna e perinatal na população mundial (1,3).

A causa da PE permanece não esclarecida, sua patogenia está relacionada à exacerbação de processos inflamatórios gestacionais, e às alterações hemodinâmicas no território placentário, com angiogênese diminuída, ativação endotelial, aumento da permeabilidade vascular, ativação do sistema de coagulação e angioespasmo generalizado na circulação sistêmica materna, com exceção do sistema nervoso central (1,10). Por muito tempo se acreditou que na PE haveria uma vasoconstrição generalizada tanto na vasculatura sistêmica como na do SNC. A ocorrência de hipertensão arterial medida na circulação sistêmica e a confirmação de fluxo diastólico diminuído nos vasos maternos e placentários, atestam a ocorrência de angioespasmo sistêmico. Entretanto, Hata e colaboradores observaram aumento da perfusão e vasodilatação das artérias orbitais nas pacientes com PE, contrariando a teoria da vasoconstrição universal na PE (4).

Em 1842, Christian Johann Doppler descreveu a situação na qual uma fonte de ondas (sonoras ou eletromagnéticas), que está em movimento em relação a um receptor, altera a frequência de onda durante este processo, aumentando a frequência durante a aproximação da fonte e diminuindo durante o seu distanciamento. Assim, na ultrassonografia, o chamado efeito Doppler pode ser definido como sendo o princípio físico no qual se verifica a alteração da frequência

das ondas sonoras refletidas quando o objeto (corpo) refletor se move em relação a uma fonte de onda sonora. Supondo que o transdutor do equipamento capte o movimento de um objeto analisado, deve-se esperar um deslocamento da frequência incidente sobre o objeto, promovendo aumento da resposta quando ambos se aproximam e redução quando se afastam. No âmbito médico, este efeito é usado durante o exame dos vasos sanguíneos. As hemácias em movimento dentro dos vasos, ao encontrarem uma onda sonora, comportam-se como corpos refletivos. A intensidade do som audível é diretamente proporcional à quantidade de células sanguíneas em movimento. A altura do som depende do deslocamento de frequência Doppler. Quanto maior a velocidade do fluxo sanguíneo (isto é, mais larga a frequência de deslocamento Doppler), mais audível se torna o som (32).

A artéria oftálmica é o primeiro ramo que emerge da artéria carótida interna, após sua entrada no crânio. Como ela tem a mesma origem embriológica dos demais vasos do SNC e por sua proximidade, se acredita que quando avaliamos a velocimetria Doppler da artéria oftálmica, estamos indiretamente avaliando a circulação do SNC (5). Assim poderemos ter conhecimento das alterações na perfusão cerebral que ocorrem nas gestantes com PE através de um exame inócuo, rápido e preciso. Esta hiperperfusão cerebral funcionaria como um mecanismo de centralização hemodinâmica materna, similar ao que ocorre com o feto em situação de hipóxia, o que já vem sendo demonstrado em vários estudos (4). Acredita-se hoje que a ocorrência de eclâmpsia depende de lesão vascular por barotrauma, secundário a esta hiperperfusão e não à isquemia secundária à constrição vascular (2). Deste modo, diferentemente das gestantes normotensas, nas pacientes com PE

o fluxo de velocidade de onda da artéria oftálmica apresenta-se alterado, observando-se um aumento da velocidade diastólica.

O padrão espectral normal da artéria oftálmica é de uma onda de padrão dicrótico, com ascensão sistólica rápida e diástole com duas incisuras, proto e mesodiastólicas, havendo pequena elevação na velocidade de fluxo após as incisuras, durante a diástole arterial (5,34,35). Nas pacientes com PE, observa-se aumento do fluxo diastólico após a incisura protodiastólica; isto é, elevação do segundo pico de velocidade, na mesodiástole, sendo estas alterações proporcionais ao agravamento do quadro (20).

Em 2002, Takata e Nakatsuka descreveram o índice PR ou RPV - razão entre os picos de velocidade mesodiastólica e sistólica - da artéria oftálmica como um rastreador de PE, com a capacidade ainda de diferenciar os casos leves dos graves (6).

Embora os estudos com Doppler da artéria oftálmica já tenham bem demonstrado sua utilidade no diagnóstico da PE, há ainda carência de estudos que confirmem sua correlação com desfechos clínicos maternos significativos. Em relação aos desfechos perinatais não existem estudos que tenham avaliado a utilidade ou não da medida de Dopplervelocimetria da artéria oftálmica materna na pré-eclâmpsia.

REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

A revisão da literatura foi direcionada para Doppler da artéria oftálmica na pré-eclâmpsia. Os descritores utilizados para pesquisa no PubMed/Medline/Scielo foram “pre-eclampsia/eclâmpsia” e “Ophthalmic artery Doppler”. Desta busca foram selecionados 26 artigos, os quais foram revisados de maneira complementar.

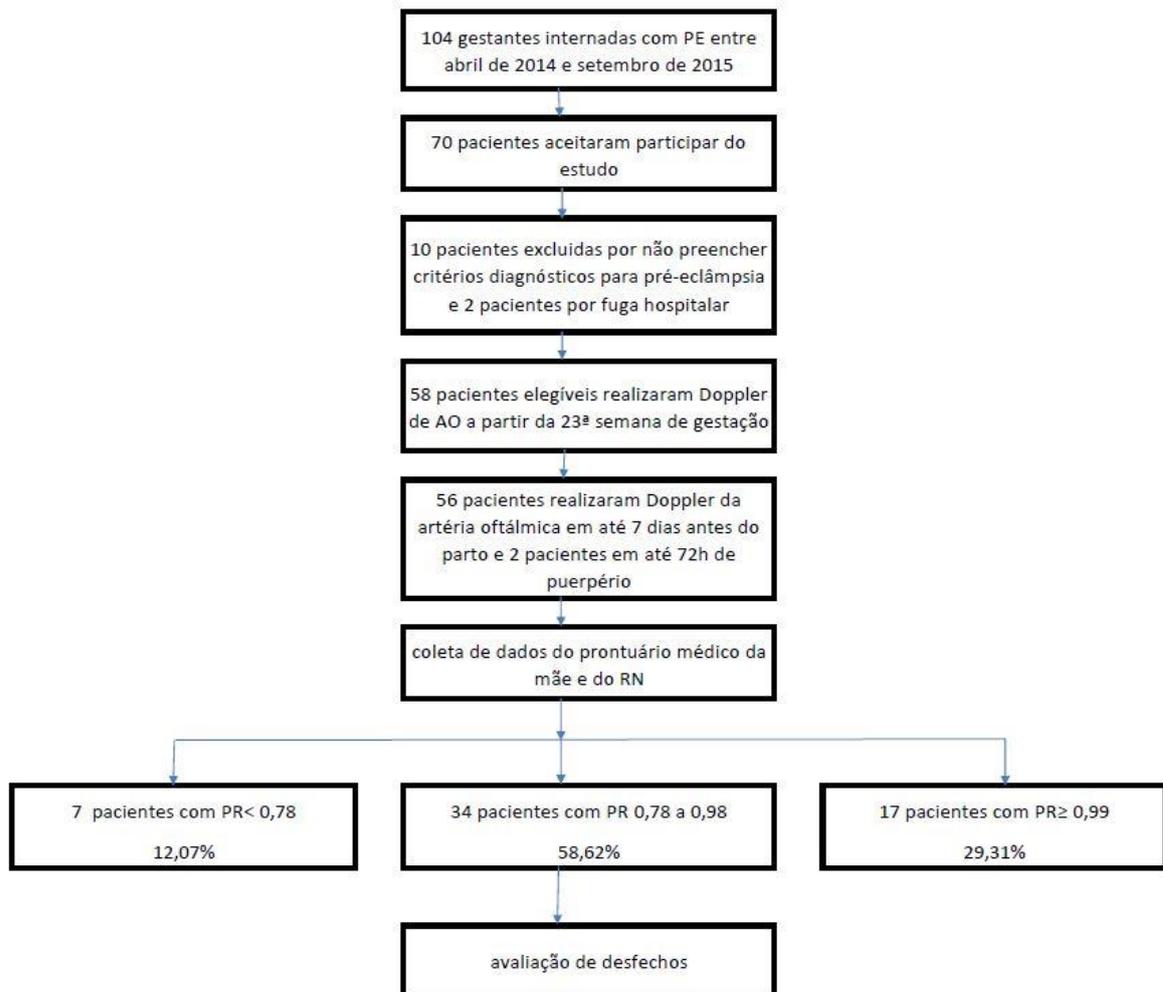
Foram revisados artigos sobre pré-eclâmpsia e eclâmpsia como descritores isolados, não cruzados com Doppler da artéria oftálmica.

TABELA 1. Estudos encontrados na literatura

	Autor	Tipo de estudo
1	Hata ¹⁵	Transversal
2	Hata ²³	Transversal
3	Hata ⁴	Transversal
4	Easterling ²⁴	Coorte prospectiva
5	Belfort ³⁰	Ensaio clínico
6	Belfort ¹⁶	Transversal
7	Giannina ³¹	Coorte prospectiva
8	Stein ²⁷	Caso-controle
9	Lieb ³⁴	Estudo de Revisão
10	Takata ⁶	Transversal
11	Ohno ¹⁷	Transversal
12	Barbosa ¹⁴	Coorte prospectiva
13	Ayaz ¹⁸	Transversal
14	Diniz ²⁰	Transversal
15	Alves ³⁸	Coorte prospectivo
16	Paes ²⁹	Transversal
17	Riskin-Mashiad ³⁹	Coorte prospectivo
18	Oliveira ³⁷	Transversal
19	Matias ⁴⁴	Estudo de Revisão
20	Barbosa ²⁵	Transversal
21	Diniz ²⁶	Transversal

22	Carneiro ¹⁹	Transversal
23	Loureiro ²	Transversal
24	Brandão ²⁸	Transversal
25	Olatunji ⁴⁰	Coorte prospectiva
26	Matthiessen ⁴³	Caso-controle

MARCO CONCEITUAL ESQUEMÁTICO



REVISÃO DA LITERATURA

1. Epidemiologia

Os distúrbios hipertensivos são responsáveis por 18% de todas as mortes maternas no mundo. (33)

A pré-eclâmpsia acomete 2% a 7% de todas as gestantes nulíparas saudáveis. Nestas mulheres a doença em 75% dos casos é leve, com início próximo do termo ou intraparto (1).

A Pré-eclâmpsia (PE) é classicamente definida como hipertensão gestacional associada à proteinúria significativa e permanece como a segunda causa direta de mortalidade materna no mundo, responsável anualmente por cerca de 70-80.000 mortes maternas e 500.000 mortes perinatais. Mais de 99% destas mortes ocorrem nos países menos desenvolvidos, no Sul da Ásia e no deserto do Saara na África (7). No nosso país, a pré-eclâmpsia (PE) e a eclâmpsia (E) são a principal causa de mortalidade materna, responsáveis por 20% dos casos (42). No Brasil 7,5% de todas as gestantes apresentam distúrbios hipertensivos e aproximadamente 3 a 4 % delas apresentam doença hipertensiva específica da gestação ou pré-eclâmpsia/eclâmpsia (8, 9).

Além de importante causa de mortalidade, as desordens hipertensivas na gestação são a causa mais frequente de nascimento pré-termo no mundo (3), sendo que a pré-eclâmpsia, por si só, representa um fator de risco aumentado para doença cardiovascular e doenças metabólicas futuras nas mulheres (1).

2. Etiopatogenia

Apesar da pré-eclâmpsia (PE) ser conhecida há muito tempo e de haver um esforço internacional de pesquisadores ao longo do tempo para esclarecer sua origem, sua etiologia permanece enigmática até os dias de hoje (1).

Sua patogenia parece estar relacionada à exacerbação de processos inflamatórios gestacionais, e às alterações hemodinâmicas no território placentário, com angiogênese diminuída, ativação endotelial, aumento da permeabilidade vascular, ativação do sistema de coagulação e angioespasmo generalizado na circulação sistêmica materna, com exceção do sistema nervoso central (1,10).

A PE é uma doença clínica que reflete desordens em múltiplos sistemas e sua origem se baseia em interações entre condições maternas pré-gestacionais e no início da gestação com a unidade feto-placentária. As mulheres que desenvolvem PE precocemente na gestação predominantemente o fazem como resposta a uma placentação inadequada (também chamada PE placentária, frequentemente associada a restrição de crescimento fetal), enquanto que aquelas mulheres que desenvolvem PE próximo ao termo da gestação, o fazem como resultado de condições maternas preexistentes (também chamada de PE materna) (7).

Um desequilíbrio entre proteínas antiangiogênicas, como fms-like tirosina kinase solúvel (s-Flit) e endoglina (Eg-), e proteínas angiogênicas, como o fator de crescimento placentário (PlGF) e o fator de crescimento vascular (VEGF), favorecendo a antiangiogênese, tem sido proposto como a primeira resposta patogênica ligada a uma placentação inadequada na PE (10). Isto pode explicar os casos de PE precoce (com início antes das 34 semanas). Por outro lado, na maioria

dos casos de PE que surge perto do final da gestação esta ocorre secundária a distúrbios vasculares maternos e predisposição (7).

Por muito tempo se acreditou que na PE haveria uma vasoconstrição generalizada tanto na vasculatura sistêmica como na do SNC. A ocorrência de hipertensão arterial medida na circulação sistêmica e a confirmação de fluxo diastólico diminuído nos vasos maternos e placentários, atestam a ocorrência de angioespasmo sistêmico. Entretanto, Hata e colaboradores observaram aumento da perfusão e vasodilatação das artérias orbitais nas pacientes com PE, contrariando a teoria da vasoconstrição universal na PE (4).

Deste modo, diferentemente das gestantes normotensas, nas pacientes com PE o fluxo de velocidade de onda da artéria oftálmica apresenta-se alterado, observando-se um aumento da velocidade diastólica (20).

3. Fatores de risco para PE

Os fatores conhecidos como de risco para o desenvolvimento da PE são: primigestação, diabetes melito, gemelaridade, história familiar de PE ou eclâmpsia, HAS crônica, história prévia de PE ou eclâmpsia, gestação molar, IMC > 25,8, idade materna acima de 40 anos, ganho excessivo de peso na gestação atual, parceiro com história de ter tido outra parceira com história de PE e inseminação artificial (32).

Os avanços nas técnicas de reprodução assistida permitiram gestar mulheres com mais de 40 anos, inférteis (por obesidade ou, até mesmo, por síndrome dos ovários policísticos) que engravidaram através de doação de oócitos ou ovodoação,

o que também aumenta o risco de pré-eclâmpsia, não só porque a doação de gametas afeta a interação imunológica materno-fetal, mas também porque aumenta os casos de gemelaridade (1).

Os fatores associados à redução do risco de desenvolver PE são: aborto espontâneo com o mesmo pai dentro do período de 12 meses antes da próxima concepção e gestação normal prévia com o mesmo pai. Os efeitos protetores da exposição ao esperma por longo tempo com o mesmo parceiro podem explicar as altas taxas de pré-eclâmpsia em mulheres jovens abaixo dos 20 anos. Este efeito protetor é perdido com a mudança de parceiro. Estudos ingleses e escandinavos confirmaram a importância dos fatores paternos (1). Lieb *et. al.* mostraram que o homem que teve pré-eclâmpsia com uma mulher tem duas vezes mais chance de repetir pré-eclâmpsia com uma segunda mulher. Assim, mulheres parecem ter um risco aumentado de ter pré-eclâmpsia se o parceiro teve uma primeira gestação com outra mulher que desenvolveu pré-eclâmpsia (22).

O aumento da ingestão de frutas, tabagismo e ingestão de álcool durante o primeiro trimestre parece reduzir o risco de PE (7).

Dentro do estudo SCOPE, Kenny *et al.* identificaram um perfil metabólico dislipidêmico que seria preditor de PE, dando suporte ao conceito da PE de origem materna (7).

Muitos estudos sugerem que a PE funcionaria com um teste de estresse metabólico, ou seja mulheres que desenvolveram PE na gestação, têm um risco aumentado de morte por complicações cardiovasculares no futuro. É possível que a

mesma disfunção vascular associada à resistência à insulina possa predispor tanto à doença coronariana como à pré-eclâmpsia (1).

4. Classificação dos distúrbios hipertensivos

Não há até o momento um consenso definido quanto à classificação e diagnóstico das desordens hipertensivas na gestação, havendo uma tendência a se ampliarem os sistemas de classificação, de forma a alcançarem maior abrangência (11).

Nestes últimos anos, vários sistemas de classificação das desordens hipertensivas na gestação têm sido publicados por várias sociedades científicas, quais sejam: NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*); OMS (Organização Mundial da Saúde); ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*); ISSHP (*International Society for the Study of Hipertension in Pregnancy*); SOGC (*Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada*).

Neste estudo será adotada a classificação preconizada pela *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (ISSHP), publicada na revista *Gestacional Hipertension* em abril de 2014 (11):

- Hipertensão crônica
- Hipertensão gestacional
- Pré-eclâmpsia: nova ou sobreposta à HAS crônica
- Hipertensão do avental branco

4.1. Hipertensão crônica

Refere-se à hipertensão preexistente à gestação. Nas pacientes que não tiveram sua pressão arterial medida antes da gestação, se considera como HAS crônica a PA elevada reconhecida antes da 20^a semana de gestação.

Muitos casos de hipertensão crônica são devidos à hipertensão essencial, geralmente acompanhada de história familiar de hipertensão e seguidamente associada com sobrepeso ou obesidade. Outras causas secundárias de hipertensão são menos comuns nesta faixa etária, podendo corresponder a alterações renais, vasculares ou a doenças autoimunes.

4.2 Hipertensão Gestacional

Para o diagnóstico de hipertensão arterial na gestação a ISSHP recomenda duas medidas de PA, preferencialmente se a PA persiste elevada após uma noite em uma unidade de observação hospitalar ou após um dia em repouso em unidade de hospital-dia.

Hipertensão gestacional, assim como a pré-eclâmpsia, se caracteriza por surgimento de hipertensão arterial (PA sistólica \geq 140mmHG ou PA diastólica \geq 90 mmHg diastólica) após 20 semanas de gestação, entretanto, diferente da PE, na hipertensão gestacional não há proteinúria significativa. Em 25% dos casos pode evoluir para PE, especialmente se a hipertensão inicia antes de 32^a semana de gestação.

4.3 Pré-eclâmpsia: nova ou sobreposta à hipertensão crônica

Pré-eclâmpsia é diagnosticada pela presença de hipertensão arterial associada a uma ou mais das seguintes condições que apontam para ativação endotelial:

4.3.1 Proteinúria patológica

Relação proteinúria/creatininúria em amostra $\geq 0,3$ ou 300mg em coleção de urina de 24 horas ou ainda 2+ ou mais no teste de fita reagente.

Classicamente o padrão ouro para o diagnóstico de proteinúria anormal na gestação é a medida de proteinúria urinária de 24 h maior ou igual a 300 mg. A relação proteinúria/creatininúria (P/C) em amostra, com um valor $\geq 0,3$ tem um índice de correlação de 0,94 com proteinúria significativa de 24 horas (11). Devido a sua praticidade, menor custo e menor chance de conter erros de coleta, a relação P/C tem sido aceita como o método clinicamente mais eficaz de identificar proteinúria patológica na gestação (12).

4.3.2 Disfunção em órgãos alvos maternos

- envolvimento renal (creatinina ≥ 90 $\mu\text{mol/L}$; 1,02 mg/dL) em gestante sem nefropatia prévia;
- envolvimento hepático (elevação das transaminases duas vezes acima do limite normal e dor no quadrante superior direito do abdome ou epigástrico);

- complicações neurológicas (eclâmpsia, estado mental alterado, cefaleia grave especialmente quando acompanhada de hiper-reflexia, escotomas visuais persistentes, diplopia, ou visão turva);
- complicações hematológicas (trombocitopenia- plaquetas abaixo de 150.000, hemólise);

4.3.3 Síndrome HeLLP

Caracteriza-se pelo comprometimento hepático na PE. O acrônimo HeLLP descreve a combinação de hemólise (H), elevação das enzimas hepáticas (eL) e plaquetopenia (LP). Pacientes com características de síndrome HeLLP devem ser diagnosticadas e tratadas como tendo PE grave.

4.3.4 Eclâmpsia

É a ocorrência de convulsões tônico-clônicas em paciente com pré-eclâmpsia (13).

4.3.4.1 PRES

O envolvimento neurológico na Síndrome de pré-eclâmpsia-eclâmpsia é conhecido como PRES (*Síndrome de encefalopatia posterior reversível*), condição que se refere ao aparecimento súbito de cefaleia e distúrbios visuais, muitas vezes associados a convulsões e ao coma, resultante de um edema vasogênico primário na substância branca subcortical dos lobos parieto-occipitais. A hipertensão arterial e o dano vascular subsequente à falha da autorregulação levariam à sobredistensão vascular e transudação para o interstício cerebral. A literatura evidencia que a

diminuição do IR na artéria oftálmica (IR <0,56) é o mais relevante preditor da evidência de PRES na pré-eclâmpsia grave (14).

4.3.5 Disfunção na unidade útero-placentária

Restrição de crescimento fetal, se acompanhado de aumento na resistência (diminuição do fluxo diastólico) das artérias uterinas e umbilicais.

Nas pacientes com hipertensão arterial prévia, a PE sobreposta é diagnosticada quando um ou mais dos fatores acima descritos de PE ocorrem somados à hipertensão anteriormente registrada.

4.4 Hipertensão do avental branco

É a hipertensão arterial que surge quando a paciente é examinada por um médico, mas não se sustenta após repouso ou medida ambulatorial (MAPA). Este diagnóstico pode ser confirmado se a medida da PA for repetida após 24 horas de monitorização ambulatorial, preferencialmente por uma enfermeira. Há poucos estudos a respeito, mas parece que mais da metade destas pacientes desenvolvem hipertensão gestacional ou PE. É possível que o risco de PE seja duas vezes maior nestas pacientes comparadas à população de gestantes sem hipertensão do avental branco.

5. Doppler da artéria oftálmica e pré-eclampsia

Vários estudos têm sido realizados nas últimas décadas para avaliar o comportamento do Doppler da Artéria Oftálmica em gestantes.

O primeiro estudo de Hata *et. al.* (1992), comparou a Dopplerfluxometria da artéria oftálmica em 8 pacientes normotensas não grávidas e em 17 normotensas grávidas. Não houve diferenças significativas entre os olhos direito e esquerdo quanto aos índices de pulsatilidade, pico sistólico, e velocidade diastólica final nas pacientes não grávidas e nas grávidas normotensas. Neste estudo foi observado que duas pacientes mostraram alteração do Doppler da artéria oftálmica pois apresentaram pré-eclâmpsia (15).

Hata *et. al.* (1995), então realizaram outro estudo comparando índices de pulsatilidade de gestantes normais e gestantes com PE. Foram selecionadas pacientes com mais de 32 semanas de gestação e não fumantes, incluindo vinte gestantes normotensas, sete com pré-eclâmpsia leve e duas com pré-eclâmpsia severa. Foi observado redução da resistência vascular periférica no Doppler da artéria oftálmica nas gestantes com PEL. Nos dois casos de PE grave foi observado aumento da resistência vascular conforme a gravidade da doença. A técnica utilizada nestes dois estudos foi diferente da utilizada em estudos posteriores, uma vez que as pacientes foram examinadas sentadas e após em decúbito lateral esquerdo, não tendo sido verificadas diferenças significativas entre os índices Dopplerfluxométricos nas diferentes posições. Neste estudo não foram observadas diferenças significativas no exame do olho direito e do esquerdo (23).

Em 1997, Hata *et. al.* publicaram um estudo comparando os índices de pulsatilidade na artéria oftálmica materna de gestantes normotensas e em gestantes com distúrbios hipertensivos. Foram incluídas 17 mulheres não grávidas normotensas, 29 gestantes normotensas, 9 gestantes com PEL, 6 gestantes com

PEG, 6 pacientes com hipertensão transitória e 9 pacientes com hipertensão crônica, todas não fumantes, examinadas em decúbito lateral esquerdo. A IG variou de 7 a 40 semanas. A pressão arterial média e o índice de pulsatilidade da artéria oftálmica foram calculados em cada grupo. O IP nas pacientes com PEG foi o mais baixo entre os grupos ($p < 0,05$), enquanto que as gestantes normotensas apresentaram o mais alto IP ($p < 0,05$), o que sugere vasodilatação e hiperperfusão no território orbital nas pacientes com PE. Não houve diferenças significativas nos índices de pulsatilidade entre as pacientes com PE leve e as com hipertensão crônica ou entre as pacientes com hipertensão transitória e hipertensão crônica. Os autores ainda sugerem que as alterações nos IP da artéria oftálmica podem ser indicativas de alterações similares em outros vasos cerebrais. Os achados deste estudo contrariam os achados do estudo anterior realizado pelos mesmos autores (4).

Várias teorias tentam explicar a hiperperfusão e vasodilatação da artéria oftálmica que ocorre nas gestantes com pré-eclâmpsia. A primeira teoria proposta por Easterling *et al.* (1989), chamada teoria hiperdinâmica, descreve o aumento do débito cardíaco acompanhado de vasodilatação periférica compensatória, a fim de manter a pressão arterial em nível estável. Estes autores mediram através do Doppler, o débito cardíaco em nulíparas, encontrando aumento do débito cardíaco em gestantes com PE desde o início da gestação. Seis meses pós-parto o aumento do débito cardíaco persistiu, associado à diminuição da resistência periférica, apesar da normalização da PA. Nesta teoria, o débito cardíaco aumentado associado à resistência periférica diminuída resultaria em dano orgânico (24).

Atualmente acredita-se que a vasodilatação e hiperperfusão a nível orbital e do sistema nervoso central é mecanismo de defesa para manter irrigação adequada para tecidos nobres em situação de intensa vasoconstrição periférica.

Belfort *et al.* (1992) realizaram estudo incluindo 22 pacientes randomizadas em dois grupos (11 pacientes em cada grupo) para avaliar os índices de pulsatilidade na artéria central da retina e nas artérias ciliares posteriores após administração de 6 mg de sulfato de magnésio em bolo endovenoso ou placebo. Os resultados mostraram diminuição dos índices de pulsatilidade; isto é, vasodilatação nas artérias citadas no grupo em que foi administrado sulfato de magnésio. Os autores inferiram que estes dados podem indicar mudanças similares em outros vasos cerebrais (30).

Belfort *et al.* (1999) publicaram estudo envolvendo 24 gestantes normotensas e 18 gestantes com PE (PE leve e grave agrupadas), examinadas em decúbito lateral esquerdo. Foi usado transdutor de 7,5 MHz para exame da artéria oftálmica e de 2 MHz para exame da artéria cerebral média, por via transcraneal. O estudo encontrou aumento da resistência da artéria oftálmica com o aumento da pressão arterial. Também foi observado aumento da PAM e aumento do IR na artéria cerebral média nas pacientes sem cefaleia, enquanto que nas pacientes com cefaleia o aumento da PAM foi acompanhado de diminuição da resistência da artéria cerebral média. Os autores então intuíram que este fato se daria pela perda da autorregulação da artéria cerebral média. O aparecimento de cefaleia coincide com a perda da autorregulação cerebral. Os autores sugeriram também que o aumento do

IR na artéria oftálmica seria um mecanismo de proteção distal ao hiperfluxo. Seus resultados contrariam os estudos de Hata (16).

Giannina G *et. al.* (1997) publicaram estudo com o objetivo de avaliar a vasculatura cerebral no pós-parto de pacientes normotensas e com pré-eclâmpsia. Dezenove pacientes que apresentaram PE na gestação e dezenove pacientes normotensas (controles) foram estudadas com seis semanas de pós-parto. Devido às dificuldades de seguimento somente oito pacientes com PE e vinte e oito pacientes normotensas do grupo controle foram estudadas com doze semanas de pós-parto. Foram observadas a pressão arterial média (MAP), ritmo cardíaco, e proteinúria em amostra urinária (Multistix®), idade materna e paridade. Velocidade sistólica, velocidade diastólica, velocidade média, índices de resistência (IR) e de pulsatilidade (IP) foram estudados na artéria cerebral média (ACM), artéria oftálmica (AO) e na artéria central da retina (ACR). A avaliação da ACM foi realizada por Doppler transcraniano. Artéria oftálmica e artéria central da retina foram examinadas por Doppler transpalpebral. Neste estudo não foram encontradas diferenças na idade materna, paridade, ritmo cardíaco, pressão arterial média e proteinúria entre os dois grupos com seis e doze semanas de pós-parto. Com seis semanas de pós-parto o grupo das pacientes com PE apresentou maior velocidade diastólica e velocidade média na artéria oftálmica e maior velocidade sistólica na artéria central da retina. Os IR e IP foram mais baixos no grupo das PE. Com doze semanas de pós-parto, o grupo das pacientes com PE apresentou velocidade média elevada na artéria oftálmica e velocidade sistólica e diastólica elevada na artéria central da retina. Os autores concluíram que no período de pós-parto as pacientes

que desenvolveram pré-eclâmpsia mostraram velocidade sistólica elevada persistente na artéria central da retina, o que sugere vasoconstricção distal (31).

Ohno *et al.* (1999) realizaram estudo comparando grupos de gestantes com pré-eclâmpsia com e sem fotofobia, que seria sinal de iminência de eclâmpsia. Foram incluídas no estudo 118 gestantes normotensas, 20 gestantes com PE sem fotofobia e 11 gestantes com PE com fotofobia e com edema de retina. O estudo mostrou que as pacientes com fotofobia apresentaram IP da artéria oftálmica menor do que as sem fotofobia e todas as pacientes com PE tinham IP menor do que as gestantes normais. O autor sugere que a redução da resistência vascular e a hiperperfusão orbital poderiam estar relacionadas à fotofobia e edema de retina, reforçando a teoria de que eclâmpsia ocorre por vasodilatação cerebral e não por isquemia devido à vasoconstricção no SNC (17).

Nos últimos anos vem tendo atenção crescente o *Peak ratio* (razão entre o pico de velocidade na mesodiástole sobre o pico de velocidade sistólica da artéria oftálmica). Este índice foi descrito por Takata e Nakatsuka em 2002 e é ideal para avaliar ondas de padrão dicróico, como a artéria oftálmica. Este estudo transversal envolveu um grupo controle de trinta e duas gestantes normais, quinze pacientes normotensas, mas com RCF, vinte e cinco pacientes com PEL e vinte e sete pacientes com PEG, sendo que os parâmetros avaliados foram: IP, IR e *Peak ratio* da artéria oftálmica, IP e IR das artérias uterinas e teste de compressão da artéria braquial. As artérias uterinas, oftálmica e circulação braquial se mostraram alteradas nas pacientes com pré-eclâmpsia, enquanto não houve diferenças significativas nos grupos sem PE mas com RCF e no grupo controle. A compressão

da arterial braqueal determina hipóxia e através da mediação pelo óxido nítrico levaria à vasodilatação. A vasodilatação na artéria braqueal das pacientes com PE e RCF foi significativamente mais baixo do que nas pacientes com PE e sem RCF. O *Peak ratio* da artéria oftálmica, índice que quantifica a onda de velocidade de fluxo, foi significativamente maior nas gestantes hipertensas, independentemente da presença de RCF, pois depende da existência de hipertensão. Estes autores observaram que após compressão da artéria braqueal, a vasodilatação desta artéria foi menor nas pacientes com pré-eclâmpsia do que nas pacientes sem hipertensão, o que sugere que a via do óxido nítrico estaria envolvida na disfunção endotelial nas pacientes com PE. Os autores concluíram que a avaliação através do ultrassom das artérias uterinas, da artéria oftálmica e resposta ao estresse devido à compressão da artéria braqueal ajuda na diferenciação do grau e severidade da pré-eclâmpsia (6).

Ayaz *et al.* (2003) publicaram um estudo envolvendo trinta gestantes com pré-eclâmpsia leve a moderada e trinta gestantes normotensas, todas não fumantes com IG > 32 semanas de gestação. Os exames foram realizados com a paciente em decúbito dorsal, com transdutor de 10 MHZ, colocado sobre a pálpebra direita, estando as pacientes em apneia durante o exame. Seus resultados demonstraram que o Doppler da artéria oftálmica detecta alterações hemodinâmicas que não são verificadas nas grávidas normotensas, mostrando diminuição dos índices de resistência e pulsatilidade nas pacientes com PE numa fase precoce e suposto vasoespasmo com a piora da gravidade da doença (18).

Riskin-Mashiad *et al.* (2004) publicaram estudo com o objetivo de investigar se gestantes com pré-eclâmpsia demonstravam diferenças na velocidade de fluxo da

artéria cerebral média (ACM) comparadas a gestantes normotensas. Quarenta e uma pacientes com pré-eclâmpsia e cinquenta gestantes normotensas foram estudadas durante o terceiro trimestre de gestação. Doppler transcraniano foi usado para medir pico sistólico, velocidade diastólica final e velocidades médias na ACM de ambos os grupos, sendo a paciente colocada em decúbito lateral esquerdo e o exame realizado após 10 minutos de repouso. Ritmo cardíaco, pressão arterial sistólica e diastólica e saturação periférica de oxigênio foram mensuradas. Os autores concluíram que a pré-eclâmpsia não parece induzir a diferenças significativas nos índices da Artéria Cerebral Média (39).

Barbosa *et al.*(2004) publicaram estudo com o objetivo de diferenciar as gestantes com PE das com hipertensão arterial crônica e encontraram um ponto de corte em relação ao índice de resistência de 0,65, abaixo do qual a paciente seria identificada com pré-eclâmpsia. Estes autores observaram que a hiperperusão orbital leva à congestão na trama coriocalilar, resultando em vasoespasmos das artérias retinianas, caracterizando o início da retinopatia hipertensiva, isto é, seria um mecanismo protetor contra o descolamento de retina. Isto explica os achados de vasoconstricção arteriolar nos exames de fundoscopia de gestantes com pré-eclâmpsia (25).

Diniz *et. al.* (2005) realizaram estudo onde avaliaram os índices Dopplervelocimétricos das artérias central da retina e oftálmica em cinquenta e uma gestantes normais com IG entre 20^a e a 38^a semana, examinando ambos os olhos. Os índices avaliados foram: índice de resistência, índice de pulsatilidade, picos de velocidade sistólica e diastólica e *peak ratio*. A conclusão do estudo mostrou que

não houve diferenças na análise comparativa dos índices avaliados entre os dois olhos numa gestação normal, o que nos permite a análise unilateral no estudo de doenças sistêmicas maternas. Também não houve diferenças significativas nos índices estudados ao longo da gestação normal entre 20^a e 38^a semana de gestação (26).

Carneiro *et al.* em 2008 publicaram estudo com duzentas e setenta e seis gestantes entre 20^a e 39^a semana, normotensas e não fumantes, a fim de estabelecer os parâmetros normais dos índices da artéria oftálmica, incluindo os percentis 5 e 95. Os exames foram realizados após 10 minutos de repouso em decúbito dorsal, com transdutor linear de 7,5 MHz. Os índices avaliados foram: velocidade de pico sistólico (VPS) velocidade de pico diastólico (VPD), velocidade de fluxo diastólico final (VFDF), *peak ratio* (PR), índice de resistência (IR) e índice de pulsatilidade (IP). Os resultados deste estudo estão na tabela 4 em anexo. Este estudo além de estabelecer os valores normais para cada índice, ainda demonstrou que estes índices não variam durante toda a gestação em pacientes normotensas (19).

Diniz e colaboradores (2008) verificaram aumento do fluxo diastólico no território orbital nas pacientes com PE, quando comparadas a gestantes normais ou com hipertensão crônica. O estudo incluiu vinte pacientes com PEL, vinte pacientes com PEG comparadas com cinquenta e uma gestantes normotensas. Os índices avaliados foram: índice de resistência (IR), índice de pulsatilidade (IP), pico de velocidade sistólica (PSV), velocidade diastólica final (EDV) e *peak ratio* (PR). Encontraram diferenças estatisticamente significativas nos índices estudados entre os grupos de pacientes com PEL e PEG, assim como quando comparadas com as

gestantes normais. Estes autores encontraram aumento dos índices Dopplervelocimétricos com a piora da doença, demonstrando que a avaliação Doppler da artéria oftálmica pode ser usada como ferramenta de diagnóstico da pré-eclâmpsia grave. Determinaram também os intervalos de valores para os índices de resistência e *peak ratio* nas gestantes normais e com PE, selecionando as pacientes com PE leve das com PE grave, conforme níveis de alteração dos índices estudados. Gestantes normais- IR:0,78±0.05 PR:0.499±0.092, PE leve- IR:0.64±0.07 PR:0,81±0.09, PE severa- IR:0.64±0.13 PR:0.84±0.08 (20).

Stein *et al.* (2009) publicaram estudo incluindo dez gestantes normotensas e dezesseis gestantes com pré-eclâmpsia, comparando a razão entre os picos de velocidade mesodiastólica e sistólica (PR) entre os dois grupos. O estudo mostrou que as gestantes com PE apresentaram um PR maior e índices de pulsatilidade (IP) e de resistência (IR) menores quando comparadas as gestantes sem PE (27).

Utilizando estudos de ressonância magnética em pacientes com eclâmpsia, Loureiro e colaboradores (2003) demonstraram predominância de edema cerebral de origem vasogênica (barotrauma por hiperperfusão) na eclâmpsia, e não como se acreditava primariamente devido ao angioespasmo (2).

Oliveira *et al.* (2013) realizaram estudo envolvendo gestantes de 20 a 40 semanas de gestação, com feto único, comparando os índices do Doppler da artéria oftálmica entre trinta gestantes com PEL, trinta gestantes com PEG, trinta gestantes com hipertensão crônica e duzentos e oitenta e nove gestantes normotensas (grupo controle). Os índices avaliados no olho direito foram: IR, IP e PR. Diferenças significativas foram encontradas nestes índices nas pacientes com PEG em relação

aos demais grupos. Os autores concluíram que o Doppler da artéria oftálmica é um método útil na identificação dos casos de PEG. *Peak ratio* (PR) é o melhor índice da artéria oftálmica para discriminar a PE grave das formas leves ou das pacientes com hipertensão crônica (37).

Brandão *et. al.* (2012) publicaram estudo transversal com a finalidade de avaliar as diferenças entre a disfunção endotelial avaliada pela dilatação fluxo-mediada da artéria braquial e hiperperfusão central, através da Dopplerfluxometria da artéria oftálmica nas pacientes portadoras da forma precoce e tardia de pré-eclâmpsia. Foram avaliadas 81 gestantes, das quais 56 portadoras de PE (26 pacientes na forma precoce e 30 pacientes na forma tardia) e 25 gestantes normotensas (grupo controle). Considerou-se forma precoce de PE as gestantes com menos de 34 semanas de idade gestacional, e tardia, gestantes com IG acima de 34 semanas. Pacientes portadoras de pré-eclâmpsia apresentaram valores menores de dilatação fluxo-mediada quando comparadas ao grupo controle, tanto na forma precoce como na tardia. Não houve diferenças quando comparadas as duas formas. O estudo Doppler da artéria oftálmica apresentou índices de resistência significativamente menores nas pacientes portadoras de PE quando comparadas ao grupo controle, tanto na forma precoce ($p=0,01$) como na forma tardia ($p=0,03$). Os resultados demonstraram redução nos valores de dilatação fluxo-mediada da artéria braquial e no Doppler da artéria oftálmica nas formas precoce e tardia de PE quando comparadas ao grupo controle sem, contudo, haver diferenças significativas entre as duas formas de apresentação da doença. Há presença de disfunção endotelial e hiperperfusão central em gestantes com pré-eclâmpsia, tanto na forma precoce como na tardia da doença (28).

Alves *et. al.* (2014) publicaram estudo de coorte prospectivo com o objetivo de estabelecer parâmetros do Doppler da artéria oftálmica no primeiro trimestre em gestações normais. Foram incluídas no estudo 409 gestantes com feto único, entre 11 e 14 semanas de gestação, tendo sido acompanhadas durante todo o pré-natal até o termo. Os exames foram realizados em decúbito dorsal. Os índices estudados foram: índice de resistência (IR), índice de pulsatilidade (IP), pico de velocidade sistólica (PSV), primeiro pico de velocidade diastólica (PD1) e *peak ratio* (PR). A média e DP dos índices Dopplerfluxométricos encontrados foram: IR=0.81±0.12, IP=2.06±0.57, PVS=36.41±12.1, PD1=21,07±7.62 e PR=0,58±0.11. Os valores do PD1 foram maiores nas pacientes fumantes, com diabetes ou história de pré-eclâmpsia. Os valores do PR foram maiores nas pacientes diabéticas ou com hipertensão crônica, e menores nas pacientes nulíparas. Os valores do PR diminuíram à medida que a gestação avançou de 11 para 14 semanas, enquanto os outros índices permaneceram iguais (38).

Olatunji *et. al.* realizaram estudo envolvendo 42 pacientes com pré-eclâmpsia e 41 pacientes normotensas (grupo controle), com feto único e gestação com mais de 20 semanas de IG, com a finalidade de observar as mudanças hemodinâmicas no Doppler da artéria oftálmica direita das mulheres com PE em relação às mulheres com gestação normal. Foram excluídas gestantes com história de diabetes ou hipertensão crônica, tabagismo, uso de álcool ou drogas, história de doença ocular, uso de anti-hipertensivos ou corticoides e doenças vasculares. Os índices avaliados foram: índice de resistência, índice de pulsatilidade, pico de velocidade sistólica, pico de velocidade diastólica, velocidade diastólica final e *peak ratio*. O estudo mostrou que os índices de resistência, índices de pulsatilidade e pico de velocidade sistólica

foram significativamente mais baixos nas pacientes com PE do que nos grupos controles. O pico de velocidade diastólica, velocidade diastólica final e *peak ratio* foi significativamente maior no grupo das pacientes com pré-eclâmpsia. O Doppler da artéria orbital direita pode monitorar pacientes com PE e detectar precocemente aquelas pacientes que evoluem para uma forma grave antes que complicações cerebrais apareçam. Este exame pode também detectar alterações hemodinâmicas precoces em pacientes com alto risco de desenvolver pré-eclâmpsia (40).

Paes *et. al.* (2015) publicaram estudo transversal onde realizaram o Doppler da artéria oftálmica em 20 pacientes com PEL, 20 pacientes com PEG, 37 gestantes fumantes e 51 controles. Os índices avaliados foram: índice de resistência, índice de pulsatilidade, pico de velocidade sistólica, segundo pico de velocidade sistólica, velocidade diastólica final e *peak ratio*. Os resultados do Doppler, idade gestacional, idade materna e pressão arterial sistólica e diastólica dos grupos foram examinados. Ambos grupos de pacientes com pré-eclâmpsia apresentaram significativa hiperperfusão orbital, enquanto pacientes fumantes mostraram vasoespasmo na região orbital. Velocidade média de pico sistólico foi significativamente maior nas pacientes com PEG do que nos outros grupos. Os autores concluíram que gestantes com PE apresentaram hiperperfusão enquanto pacientes fumantes mostraram hipoperfusão na artéria oftálmica. Os autores intuíram que alterações de fluxo crônicas nas gestantes fumantes podem reduzir o número de eventos súbitos de pré-eclâmpsia (29).

Matthiessen *et al.* (2004) realizaram estudo incluindo 18 mulheres saudáveis e 18 mulheres com glaucoma não tratado ou em tratamento, comparando o fluxo

Doppler na artéria orbital, na artéria ciliar posterior longa e na artéria ciliar posterior curta. O olho examinado, se direito ou esquerdo foi escolhido através de randomização. Seus resultados apontaram que há uma boa reprodutibilidade para ambos os grupos das medidas do fluxo de velocidade nas artérias citadas (43).

Matias *et al.*(2012) realizaram extensa revisão da literatura sobre Doppler da artéria oftálmica como ferramenta de diagnóstico diferencial das desordens hipertensivas na gestação, fornecendo informações sobre o grau e severidade da pré-eclâmpsia. Não encontraram estudos apontando o Doppler da artéria orbital como preditor de pré-eclâmpsia ou como ferramenta de prognóstico de eventos adversos materno-fetais (44).

HIPÓTESES

HIPÓTESE NULA

- O aumento da velocidade de fluxo diastólico da artéria oftálmica medida pelo PR não se correlaciona positivamente com desfechos maternos graves em pacientes com pré-eclâmpsia.
- O aumento da velocidade de fluxo diastólico da artéria oftálmica medida pelo PR não se correlaciona positivamente com desfechos perinatais graves em pacientes com pré-eclâmpsia.

HIPÓTESE ALTERNATIVA

- O aumento da velocidade de fluxo diastólico da artéria oftálmica medida pelo PR se correlaciona positivamente com desfechos maternos graves em pacientes com pré-eclâmpsia.
- O aumento da velocidade de fluxo diastólico da artéria oftálmica medida pelo PR se correlaciona positivamente com desfechos perinatais graves em pacientes com pré-eclâmpsia.

OBJETIVOS

GERAL

Avaliar as alterações no Doppler da artéria oftálmica nas pacientes com pré-eclâmpsia, utilizando para isso a razão entre os picos de velocidade mesodiastólica e sistólica da artéria oftálmica (PR), correlacionando os achados do Doppler com marcadores de gravidade e desfechos maternos e perinatais e relacionar as alterações na artéria oftálmica com os casos graves da doença.

ESPECÍFICOS

Correlacionar os achados no Doppler da artéria oftálmica com desfechos maternos compostos graves: Comprometimento do SNC (eclâmpsia e/ou síndrome de encefalopatia posterior reversível), picos hipertensivos durante a internação (PA sistólica ≥ 160 mmHg ou PA diastólica ≥ 110 mmHg), Síndrome HeLLP, internação em UTI materna e morte materna.

Correlacionar os achados no Doppler da artéria oftálmica com desfechos compostos perinatais graves: PIG (pequeno para a idade gestacional < percentil 10 ao nascimento), Apgar no 5º min < 7, acidemia ao nascimento (pH < 7 ou déficit de base ≥ 12), internação de RN em UTI neonatal com peso > 2500 gramas, nascimento <32 semanas, morte fetal e morte neonatal. Correlacionar os achados do Doppler da artéria oftálmica com o estado ácido base do recém-nascido, através da medida do pH e do déficit de base em sangue da artéria umbilical no momento do nascimento.

ARTIGO EM INGLÊS

OPHTHALMIC ARTERY DOPPLER VELOCIMETRY AND PREGNANCY OUTCOMES IN PREECLAMPSIA

Maria Teresa Pedrazzi Chaves^{1,3}, Sérgio Martins-Costa^{1,2,3}, Maria Lúcia da Rocha Oppermann^{1,2,3}, Valentino Magno^{1,2,3}, Julio Alejandro Peña³, José Geraldo Lopes Ramos^{1,2,3}.

¹ Postgraduate Program in Health Sciences: Obstetrics and Gynecology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

² Department of Obstetrics and Gynecology of UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

³ Service of Gynecology and Obstetrics, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

Correspondence to:

Maria Teresa Pedrazzi Chaves

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Rua Ramiro Barcelos 2350 sala 1125, CEP 90035-903 – Santa Cecília,
Porto Alegre, RS, Brazil

Phone/fax: (55) 51 33598117

E-mail: mtpchaves@yahoo.com.br

Abstract

Objective: To evaluate the association of a Dopplervelocimetric measure of the maternal ophthalmic artery - mesodiastolic/systolic velocity peak ratio (PR) - with adverse pregnancy outcomes in preeclamptic pregnancies

Methods: Prospective cohort of 58 preeclamptic women submitted to Doppler measures of ophthalmic artery (OA), performed by the same examiner, using a linear transducer with color Doppler applied on the region medial to the optic nerve. The PR results were classified as normal ($PR < 0.78$), abnormal ($PR 0.78-0.98$) or highly abnormal ($PR \geq 0.99$). Assistant physicians were blinded to OA Doppler results. The two primary outcomes were (1) a composite of adverse maternal conditions - central nervous injury, as eclampsia or posterior reversible encephalopathy syndrome, HeLLP syndrome; hypertensive crisis; maternal admission at intensive care unit or maternal death - and (2) a composite of adverse perinatal results - birthweight $< 10^{\text{th}}$ percentile for gestational age; neonatal acidemia; 5th minute Apgar score < 7 ; neonatal intensive care admission of babies weighing $> 2500\text{g}$; preterm birth < 32 weeks; fetal or neonatal death.

Results: The higher the PR levels, the more incident were maternal adverse outcome ($p=0.004$) as a composite, and hypertensive crisis after hospital admission ($p=0.004$) as a secondary end-point. Perinatal adverse outcome were not associated with PR ($p=0.73$), but in the highly abnormal PR group (≥ 0.99), babies were born earlier ($p=0.008$) and weighing less ($p=0.013$). All women in the highly abnormal PR group had an adverse outcome.

Conclusions: Mesodiastolic/systolic velocity peak ratio of maternal OA ≥ 0.99 in preeclampsia could identify women at the highest risk of an adverse outcome and the pregnancies with the most preterm delivery.

Key words: preeclampsia, hypertensive pregnancy, obstetric Dopplervelocimetry, ophthalmic artery Doppler measures.

Ethics statement

The authors have no support or funding to report.

Conflict of interest

The authors have declared that no competing interests exist.

Introduction

Hypertensive disorders of pregnancy are deemed responsible for 18% of all maternal deaths worldwide with an estimated 62 000–77 000 deaths per year (1).

The International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy revised classification comprises four categories: (1) Chronic hypertension; (2) Gestational hypertension; (3) Pre-eclampsia – de novo or superimposed on chronic hypertension and (4) White coat hypertension (2).

Severe morbidity or disability, called ‘near-miss’ cases, are estimated to affect 20 women for every maternal death associated to hypertensive obstetric syndrome.

Maternal near-miss cases are eight times more frequent in pre-eclampsia, increasing to up to 60 times more frequent if eclampsia occurs (1).

Eclamptic encephalopathy is essentially a central vasogenic edema with disruption of the blood–brain barrier.(3) Ocular circulation reflects the status of the hemodynamic cerebral circulation, and the Ophthalmic Artery has embryologic, anatomic and functional similarities to the central nervous system arteriolar vessels.(4) Hata et al. were the first to report on the use the Ophthalmic Artery Doppler in pregnancy (5) and they found hyperperfusion and vasodilatation in orbital vasculature of preeclamptic women, in contradiction to then most accepted theory of generalized vasoconstriction (6).

Recently, many authors have been exploiting the Dopplervelocimetry of the Ophthalmic Artery to evaluate central nervous system perfusion in preeclampsia,

aiming to detect and estimate the degree of severity of the condition in affected pregnancies (6,7,8,20). So far, there is no reliable predictor for central nervous system involvement and poor outcome in preeclamptic pregnancies.

We aim to evaluate the use of Doppler mesodiastolic/systolic velocity peak of the maternal Ophthalmic Artery (PR) as a severity marker of preeclampsia and as a predictor of pregnancy adverse outcome.

Methods

This cohort study was conducted at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, an tertiary university hospital in South Brazil, between April 2014 and September 2015. Pregnancies of 58 preeclamptic women were followed from admission to delivery and hospital discharge. Preeclampsia were defined as by International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy criteria : hypertension de novo presenting after the 20th of gestation and the coexistence of one or more of the following new-onset conditions: (1) proteinuria(spot urine protein/creatinine ratio $\geq 0,3$); (2) other maternal organ dysfunction (renal insufficiency; liver involvement, right upper quadrant or epigastric abdominal pain, neurological complications - eclampsia, altered mental status, blindness, stroke, or more commonly hyperreflexia when accompanied by clonus, severe headaches when accompanied by hyperreflexia, persistent visual scotomata; platelet count $< 150.000/dL$, hemolysis); (3) uteroplacental dysfunction (fetal growth restriction).(1,2)

Women with a single alive pregnancy from 23 to 40 weeks and a diagnosis of preeclampsia at hospital admission were eligible for Dopplervelocimetry measures of the maternal ophthalmic artery after the obstetric Dopplervelocimetry evaluation, as part of the usual care. Exclusion criteria were glaucoma or any ophthalmic condition affecting retinal area, personal antecedents of neurosurgical procedure, anticonvulsant use or smoking. All eligible women not meeting any exclusion criteria were invited to join the study and signed a written consent after full information about the study aims, procedures and risks. Figure 1 shows the study flow: 104 women were screened for preeclampsia and accessed for eligibility; seventy eligible women were checked for inclusion criteria: 10 did not

meet diagnostic criteria for preeclampsia and 2 women refused hospital admission. Fifty-eight women met the inclusion criteria, consented to participate in the research project and were included in analyses.

Ophthalmic Artery (OA) Doppler were performed in all patients after the obstetrical Doppler examination, as part of inpatient routine care, up to 7 days before delivery, except in 2 women, who were admitted during an eclamptic seizure and had their OA Doppler done postpartum, up to 72h after delivery.

Maternal ophthalmic artery Dopplervelocimetry was performed in Philips HD15 equipment with an electronic linear probe with frequency ranging from 7 to 10 MHz and conducted with the women in a lying position, after a 10 minute rest (9, 34). The transducer was gently applied transversally over the closed eyelid and the right ophthalmic artery was insonated at about 15 mm from optic disc, in an angle below 20° between the ultrasound beam and the vessel orientation, with a 50 Hz filter. Pulse repetition frequency of the equipment was 125 KHz and the Doppler sample volume was adjusted to 2 mm. At least, six blood flow velocity waveforms of similar pattern were recorded before measurements of peak systolic velocity (PSV), peak mesodiastolic velocity (PMV), end diastolic velocity (EDV), resistive index (IR), pulsatility index (IP) e peak ratio (PR). The PR was calculated as the quotient between the second peak flow velocity and the peak systolic velocity (PSV_2/PSV_1) (7). Only the right eye was examined, as previous studies have reported no significant differences between right and left ophthalmic blood flow (9,8,16, 17). All exams were performed by the same operator (MTPC) and the obstetrical assistant team was blind to the PR results. The OA Doppler exams were done between one week before to 72h after delivery, and only the last exam per patient was used in the analysis. The PR were subsequently classified in three groups: $PR < 0.78$ (normal); PR between 0.78 - 0.98 (abnormal) and $PR \geq 0.99$ (highly abnormal).

The maternal main outcome were a composite of adverse conditions, including CNS injury-eclampsia or posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES); HeLLP syndrome; hypertensive crisis; maternal admission at intensive care unit or maternal death. Eclampsia was the presence of seizures in patients with severe preeclampsia; PRES was defined as the neurological involvement in

preeclampsia-eclampsia syndrome, with headache or blurred vision, seizures or coma with specific neuroimaging features; HeLLP syndrome was the combination of hemolysis, elevated liver enzymes, at least twice above the upper limit of normal± right upper quadrant or epigastric abdominal pain and thrombocytopenia; Hypertensive crisis was a systolic blood pressure ≥ 160 mmHg or a diastolic blood pressure ≥ 110 mmHg anytime during the hospital stay (3,12,18, 19).

The composite of adverse perinatal outcomes were a birthweight below the 10th percentile for gestational age; neonatal acidemia; 5th minute Apgar score < 7 ; neonatal intensive care admission of babies weighing > 2500 g; preterm birth < 32 weeks; fetal or neonatal death. Neonatal acidemia was stated as a cord blood arterial pH < 7.0 and base deficit ≥ 12 (10).

Information on demographic characteristics and pregnancy outcomes (maternal and perinatal) of the participants were retrieved from hospital records. BMI was calculated as the weight in kilograms divided by the square of the height in meters. Fetal growth restriction (FGR) was defined as ultrasonographic estimated fetal weight below the 10th percentile for that gestational age. Small for gestational age newborns (SGA) were those with birthweight below the 10th percentile for that gestational age. Reverse or absent end-diastolic flow in the Umbilical artery observed at obstetric Doppler evaluation were pooled together as Abnormal Umbilical Index.

Statistical analysis employed the SPSS package version 21. Multivariable logistic regression analyses were run after choosing the most suitable variables by means of univariate models. The dependent variables in the multivariable regression models were the two composite end-points – maternal and perinatal adverse outcomes – and the best models were stated by the area under the curve (AUC). ANOVA one-way tests were applied for analysis of continuous variables, and chi-square and Fisher's exact tests for categorical variables. A ROC curve and Youden's J statistic were built for the PR Doppler as predictor of the composite of maternal adverse outcomes. A two-tailed alpha of 0.05 was set as significant.

The project was approved by the Committee for Ethics in Research of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre, under the protocol number **140371**.

Results

The Doppler measures PR of maternal OA were stratified in three groups: values of PR < 0.78, classified as normal; between 0.78 - 0.98, classified as abnormal and ≥ 0.99 , classified as highly abnormal (Figure 2).

The distribution of study population characteristics and demographics by the PR Doppler group is shown in Table 1. Age, BMI, parity, personal antecedents of hypertension or gestational diabetes were not different across the PR groups, as the antenatal diagnosis of FGR. Use of antihypertensive drugs during the Doppler assessment of OA were more frequent in the highly abnormal PR group, although not reaching significance. Otherwise, use of antihypertensive drugs during hospital stay was higher in women in the two abnormal PR groups as compared to the PR normal pregnancies. Magnesium sulfate treatment at the time of OA Doppler examination was similar in the three PR groups. Abnormal Umbilical Artery Index was more prevalent in the PR highly abnormal group, yet not attaining the statistical level requirement in the present cohort.

PR levels were strongly associated with maternal adverse outcomes as a composite ($p=0.004$), and with a secondary end-point, hypertensive crisis during hospital stay ($p=0.004$) (table 2).

Perinatal adverse outcomes were not associated with PR measure as a composite ($p=0.73$), but the highly abnormal PR group had the earliest deliveries ($p=0.008$) and the smallest newborns ($p=0.013$).

Seventeen of the 58 women showed a PR of 0.99 or higher and all of them had an adverse outcome. Four women developed eclampsia, 2 in the PR abnormal group and 2 in the PR highly abnormal group, and one of these latter evolved into a PRES ; two patients had retinal detachment, both in the PR abnormal group. The regression model for the development of maternal adverse outcome (composite) revealed as significant the OA PR Doppler ($p=0.03$) and the use of antihypertensive medication at the measurement of OA Doppler ($p=0.04$). Use of magnesium sulfate at OA Doppler exam was infrequent (11 out of 58), and did not reach at univariate regression the minimum p value set ($p \leq 0.5$) for entering the multivariable model. The regression model for the development of the composite of perinatal adverse

outcome revealed as significant only the birthweight ($p=0.02$). The maternal OA PR was found not associated with any adverse perinatal end-point or composite ($p=0.48$). AUC was 0.90 and 0.87, respectively, for maternal and perinatal outcomes regression models (data not shown).

We built a ROC curve for PR values in the prediction of maternal adverse outcome (AUC= 0.819, CI 95% 0.71- 0.92) (Figure 3). The best cut point of the PR values as a predictor of maternal adverse outcome was 0.8 as the PR value with the best balance between sensitivity (0.902) and specificity (0.412), whereas the PR value of 0.9 was the cut point with the best specificity (0.941).

Discussion

Identifying markers associated with maternal and perinatal severe morbidity or mortality is a remarkable challenge in patients with preeclampsia, since they would prompt a timely interruption of pregnancy before any fetal and/or maternal severe adverse outcome ensues.

Biochemical markers of hemolysis, thrombocytopenia and liver dysfunction were described by Winstein et al. as predictors of liver involvement in preeclampsia, and allowed a better decision making in avoidance of deleterious outcomes as bleeding and coagulation disorder (21).

Hitherto, there are no reliable markers of CNS impairment associated with preeclampsia, so eclamptic seizures, cerebral edema and bleeding could not be accurately foreseen. Clinical markers such as headaches and visual disturbances have been used to identify a greater risk of CNS involvement, albeit their low sensitivity and specificity in the prediction of impending eclampsia (12, 20).

The first papers of Hata et al describing the ophthalmic artery Dopplervelocimetry in preeclampsia showed a decline in the pulsatility index (PI): the maternal CNS hiperperfusion would be similar to the mechanism already reported in association with fetal hypoxia (13, 14). Studies from Diniz et al documented the ophthalmic artery Doppler as a powerful tool in the diagnosis of preeclampsia and also showed that increasing values of PR could be related to higher severity of preeclampsia: PR of 0.499 ± 0.092 were normal parameters, PR of

0,81±0.09 identify mild preeclampsia whereas PR of 0.84±0.08 pointed to severe preeclampsia (8).

Our study adds to this knowledge in demonstrating that women with CNS hyperperfusion, identified as the highly abnormal PR group (PR≥ 0.99), have the greater risk of adverse maternal outcome, reinforcing the current hypothesis of systemic vasoconstriction and associated hypertension crisis leading to CNS vasodilation and lesions due to barotrauma (11).

Eleven women (18.9%) in our cohort were in use of magnesium sulfate at the OA Doppler exam, and in the PR highly abnormal group only 2 (11.8%), assuring that the vasodilatation effect of magnesium sulfate did not confound the results. Antihypertensives and magnesium sulfate were employed in 36 participants (62 %) during hospital stay, significantly more often in the two abnormal groups of PR, corroborating the higher risk of adverse outcome in these groups.

The OA Doppler results were not revealed to the assistant physicians so did not interfere in the management plans or outcomes, which gave strength to our conclusions. A due criticism was our low rate of adverse outcomes, that made us merge them into a maternal composite and a perinatal composite outcome in order to allow for statistical analysis. As our goal was to study the association of OA Doppler PR with pregnancy adverse outcome in preeclampsia, we did not see a control group as necessary.

Our results may impact the clinical management of preeclampsia, as they aid in the identification of the pregnancies more prone to an unfavorable end. Owing to our limited study population, only 58 women, these findings need to be reproduced in a larger scale, multicentric studies, in order to establish a reliable PR cutoff value for eclampsia prediction.

Acknowledgments

We are grateful to all the pregnant patients of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, for their cooperation in this study.

Table 1. Maternal Characteristics by Ophthalmic Artery Peak Ratio categories

Ophthalmic Artery Peak Ratio (PR)	PR < 0.78	PR 0.78-0.98	PR ≥0.99	P
AGE (years)	25±6.05	27.6±6.83	28.12±6.75	0.58**
BMI (kg/m ²)	33.78±4.6	34.26±7.5	32.86±7.0	0.80**
GA at diagnosis (weeks)	33+4 ± 3	33+5±2.5	29+4±5 *	0.001**
NULIPARITY	2 (28.6)	17 (50)	9 (53)	0.53+
PREV.HYPERTENSION	1 (14.3)	11 (32.4)	6 (35.3)	0.58+
GESTATIONAL DIABETES	2 (28.6)	4 (11.8)	3 (17.6)	0.51+
FGR	2 (28.6)	14 (41.2)	11 (64.7)	0.17+
ABN UMBILICAL index	1 (14.3)	8 (23.5)	9 (53)	0.06+
ANTIHYPERT- AO meas.	2 (28.6)	18 (53)	13 (76.5)	0.07+
MgSO4 – AO meas.	1 (14.3)	8 (23.5)	2 (11.8)	0.57+
ANTIHYPERT – hospital stay	2 (28.6)	20 (58.8) *	14 (82.4) *	0.04+
MgSO4 use at hospital stay	2(28.6)	20(58.8)**	14(82.4)**	0.04+

[mean ± sd ou N (%)] n - 58 pre-eclamptic women

* differing group

** both groups differ from the < 0.78 group

AO meas. - use during Doppler of Ophthalmic Artery

BMI: body mass index ((the weight in kilograms divided by the square of the height in meters)

GA: gestational age

FGR: fetal growth restriction (ultrasonography measures < 10th percentile at that gestational age)

Abn Umbilical Index: Reverse or absent end-diastolic flow in Dopplervelocimetry of Umbilical artery

Antihypert AO meas.: antihypertensive medication use at the time of Ophthalmic Artery Doppler

MgSO4 AO meas.: MgSO4 use at the time of Ophthalmic Artery Doppler

Antihypert use inpatient: antihypertensive medication use during inpatient care

MgSO4 medication use during inpatient care

+ teste exato de Fisher

**ANOVA

Table 2. Adverse Maternal Outcomes by Ophtalmic Artery Peak Ratio

Adverse Maternal Outcomes	Ophtalmic Artery Peak Ratio (PR)			P
	< 0.78 (n=7)	0.78 - 0.98 (n=34)	≥ 0.99 (n=17)	
BP≥160/110mmHg	2 (28.6)	20 (58.8)	16 (94.1)*	0.004+
Imminent eclampsia	2 (28.6)	13 (38.2)	7 (41.2)	0.85+
CNS injury(Eclampsia and/or PRES)	0	2 (5.9)	2 (11.8)	0.55+
HeLLP syndrome	1 (14.3)	4 (11)	1 (5.9)	0.76+
ICU admission	0	1 (2.9)	0	0.70+
Composite #	3 (42.9)	21 (61.8)	17 (100) *	0.004+

categories (PR)

[mean ± sd ou N (%)]

*only different group

** both groups differ from the RPV < 0.78 group

+ teste exato de Fisher

composite: CNS injury-eclampsia or posterior reversible encephalopathy syndrome(PRES); HeLLP syndrome; hypertensive crisis; maternal admission at intensive care unit or maternal death.

Table 3. Perinatal Outcomes by Ophtalmic Artery Peak Ratio categories

Perinatal Outcomes	Ophtalmic Artery Peak Ratio (PR)			P
	< 0.78 (n=7)	0.78–0.98 (n=34)	≥0.99 (n=17)	
FGR	2 (28.6)	14 (41.2)	11 (64.7)	0.17+
SGA	1 (14.3)	14 (41.2)	9 (52.9)	0.22+
Birthweight (g)#	2425±634	2028±735	1470±888 *	0.013**
GA at birth(weeks)#	35±2.5	35±2.5	32±4.2 *	0.008**
Birth academia	1 (14.3)	4 (11.8)	2 (13.3)	0.99+
Fetal death	0	0	1 (5.9)	0.29+
Neonatal death	0	1 (2.9)	2 (11.8)	0.33+
5 th min apgar < 7	1 (14.3)	4 (11.8)	4 (23.5)	0.55+
NICU admission	4 (57.1)	23 (67.6)	13 (76.5)	0.63+
NICU admission > 2500g	1 (14.3)	2 (5.9)	0	0.34+
Abnormal Umbilical Doppler	1 (14.3)	8 (23.5)	9 (52.9)	0.06+
Birth < 32weeks	1 (14.3)	7 (20.6)	7 (41.2)	0.22+
Adverse composite outcome#	5 (71.4)	24 (72.7)	14 (82.4)	0.73+

[mean ± sd or N (%)]

FGR : fetal growth restriction

SGA : small for gestational age

GA at birth : gestational age at birth

NICU : Neonatal Intensive Care Unit

Abnormal Umbilical Doppler: reverse or absent end-diastolic flow in Umbilical artery

+ teste exato de Fisher

**ANOVA

composite: birthweight below the 10th percentile for gestational age; neonatal acidemia; 5th minute Apgar score < 7; neonatal intensive care admission of babies weighing > 2500g; preterm birth < 32 weeks; fetal or neonatal death

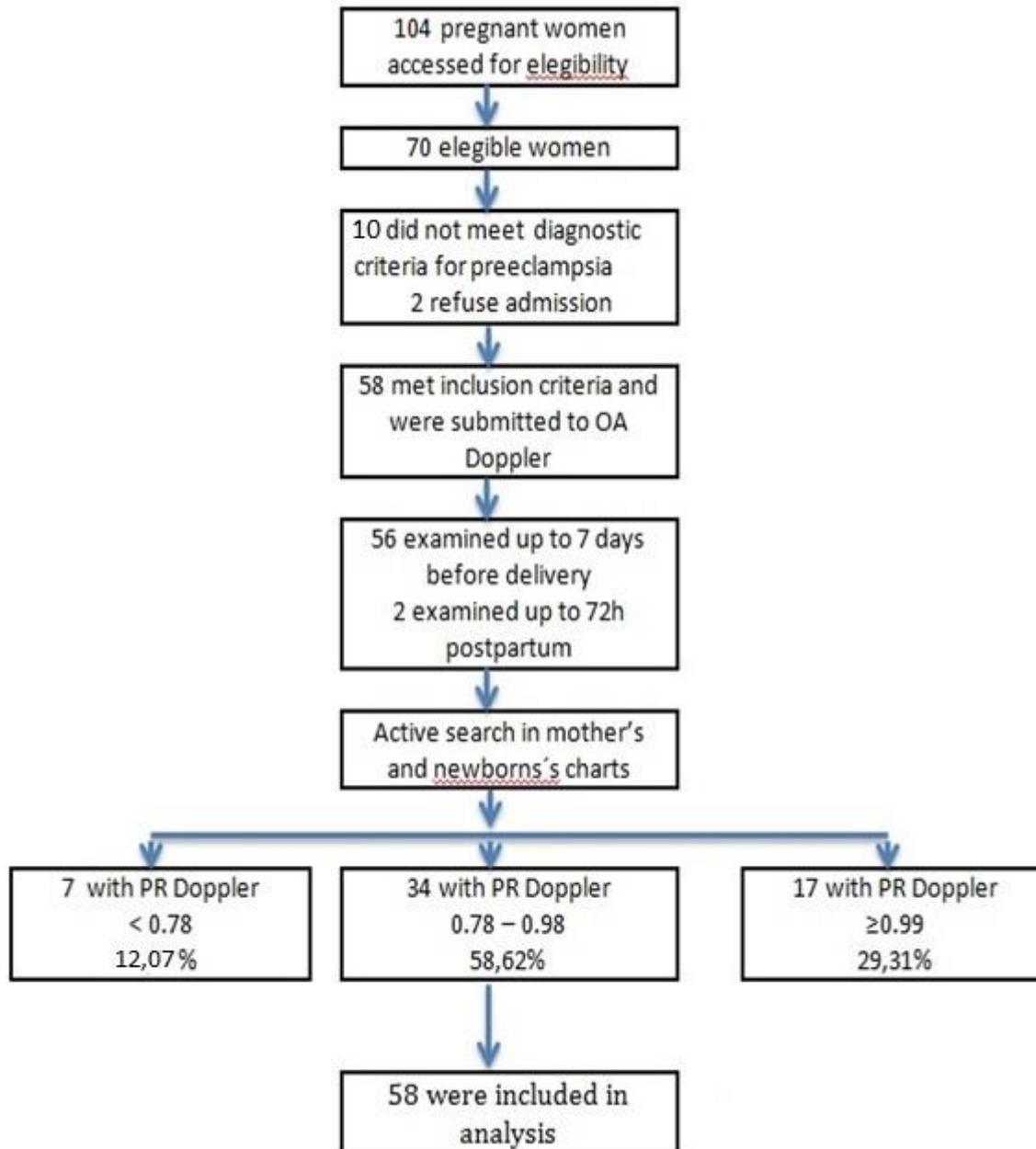


Figure 1. Study recruitment and flow

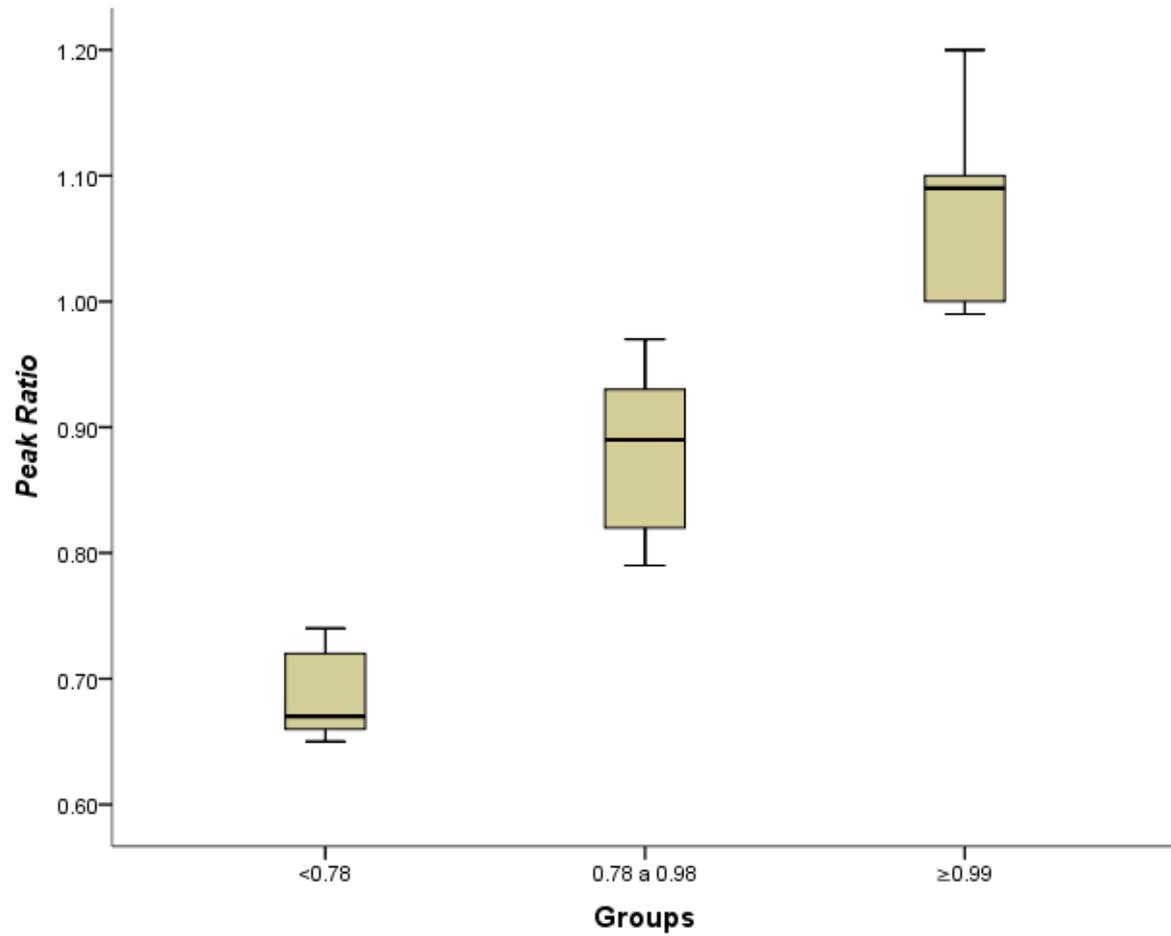


Figure 2. Boxplot by categories of PR

Normal < 0.78

Abnormal 0.78-0.98

Highly abnormal ≥ 0.99

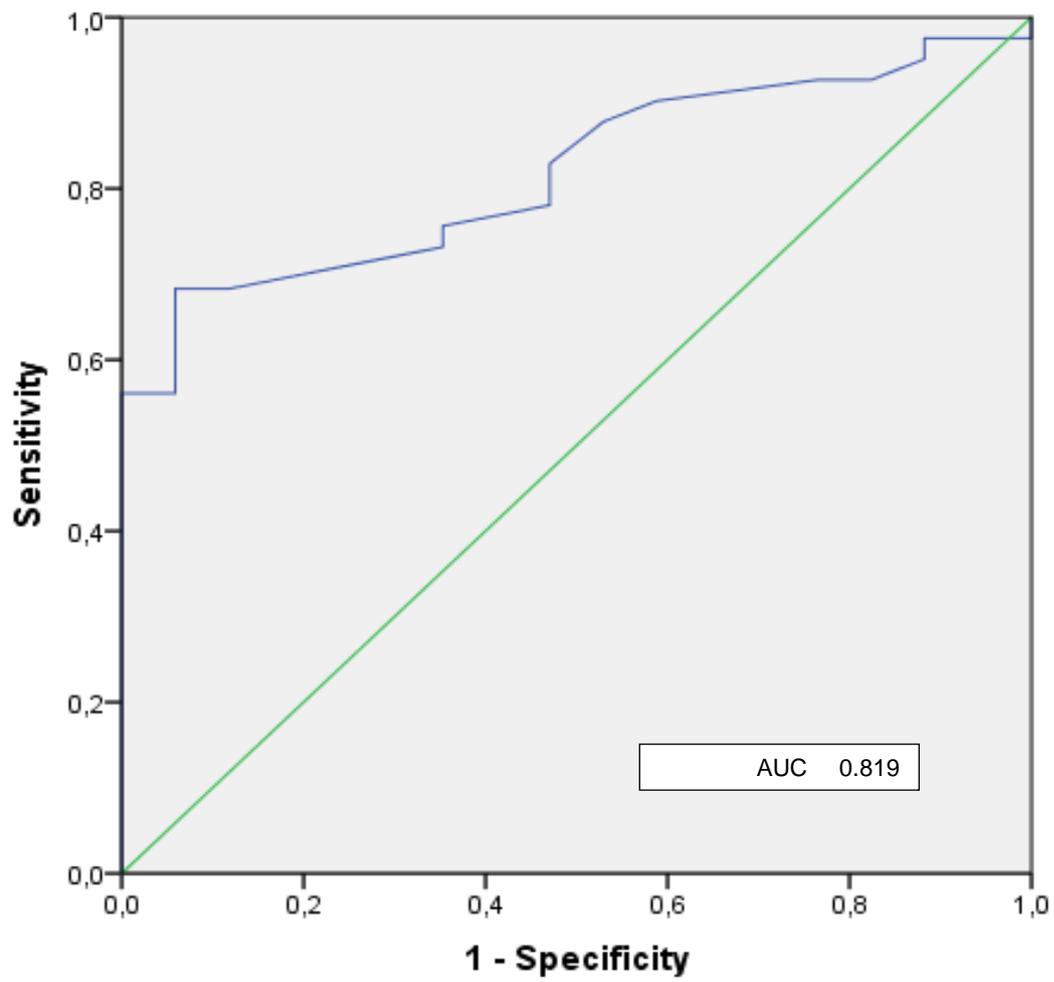


Figure 3. ROC curve for PR doppler in prediction of Maternal Adverse Outcomes.

References

1. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel JP, Souza JP, on behalf of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG* 2014; 121(Suppl. 1): 14–24.
2. Tanquilli AL, D.G., Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, Zeeman GG, Brown MA. 2014. Pregnancy Hypertension: The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: a revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens* 4:97-104.
3. Barbosa AS, Pereira AK, Reis ZS, Lage EM, Leite HV, Cabral AC. Ophthalmic artery-resistive index and evidence of overperfusion-related encephalopathy in severe preeclampsia. *Hypertension*. 2010;55:189-93.
4. Carneiro, R.S., Sass, N., Diniz, A.L., Souza, E.V., Torloni, M.R., and Moron, A.F. 2008. Ophthalmic artery Doppler velocimetry in healthy pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 100:211-215.
5. Hata T, Senoh D, Hata K, Kitao M. Ophthalmic artery velocimetry in pregnant women. *Lancet*. 1992;340:182-3.
6. Hata, T., Hata, K., and Moritake, K. 1997. Maternal ophthalmic artery Doppler velocimetry in normotensive pregnancies and pregnancies complicated by hypertensive disorders. *Am J Obstet Gynecol* 177:174-178.
7. Takata, M., Nakatsuka, M., and Kudo, T. 2002. Differential blood flow in uterine, ophthalmic, and brachial arteries of preeclamptic women. *Obstet Gynecol* 100:931-939.
8. Diniz, A.L., Moron, A.F., dos Santos, M.C., Sass, N., Pires, C.R., and Debs, C.L. 2008. Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 100:216-220.
9. Diniz AL, M.A., Santos MC, Sass N. 2004. Dopplervelocimetria colorida dos vasos orbitais: técnica de exame e anatomia vascular normal. *Radiologia Brasileira* 37:287-290.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. ACOG Committee opinion no. 348. *Obstet Gynecol* 2006; 108:1319-22.
11. Loureiro, R., Leite, C.C., Kahhale, S., Freire, S., Sousa, B., Cardoso, E.F., Alves, E.A., Borba, P., Cerri, G.G., and Zugaib, M. 2003. Diffusion imaging may predict reversible brain lesions in eclampsia and severe preeclampsia: initial experience. *Am J Obstet Gynecol* 189:1350-1355.

12. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005;365:785-99.
13. Easterling TR, Benedetti TJ. Preeclampsia: A hyperdynamic disease model. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160(6):1447-1453.
14. Belfort MA, Saade GR, Grunewald C, Dildy GA, Varner MA, Nilsell H. Effects of blood pressure on orbital and middle cerebral artery resistances in healthy pregnant women and women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:601-7.
15. Nakatsuka M, Takata M, Tada K, Kudo T. Effect of a nitric oxide donor on the ophthalmic artery flow velocity waveform in preeclamptic women. *J Ultrasound Med* 2002;21:309-13.
16. Lieb WE, Cohen SM, Merton DA, Shields JA, Mitchell DG, Goldberg BB. Color Doppler imaging of the eye and orbit. *Arch Ophthalmol* 1991;109:527-31.
17. Matthiessen ET, Zeitz O, Richard G, Klemm M. Reproducibility of blood flow velocity measurements using color decoded Doppler imaging. *Eye* 2004;18:400-5
18. Von Dadelszen, P., and Magee, L.A. 2014. Pre-eclampsia: an update. *Curr Hypertens Rep* 16:454.
19. Ramos JG, Martins-Costa SH, Mathias MM, Guerin YL, Barros E. Urinary protein/creatinine ratio in pregnant women. *Hypertens Pregnancy* 1999; 18:209 – 218.
20. Ohno Y, Kawai M, Wakahara Y, Kitagawa T, Kakihara M, Arie Y. Ophthalmic artery velocimetry in normotensive and preeclamptic women with or without photophobia. *Obstetrics and gynecology*. 1999;94:361-3.
21. Weinstein, L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, v 142, p.159-167, 1982.

ANEXOS

Anexo 1 – Instrumento de Pesquisa

Nome: _____ Idade: _____

Número do Prontuário: _____ Data: _____

Telefone contato: _____

História familiar de pré-eclampsia: 1)sim 2) não

Peso: _____ Kg Alt: _____ m IMC: _____

Paridade: _____ 1º filho casamento? : 1) sim 2) não

Doenças Crônicas: 1)sim 2) não Qual?

Tabagista: 1) sim 2) não

Uso de medicações: 1) sim 2) não Qual?

Corticoide: 1) sim 2) não

Parto: 1) vaginal 2) cesárea Indicação: _____

Condição Fetal Não-tranquilizadora: 1) sim 2) não

Eclâmpsia iminente: 1) sim 2) não

1) Cefaleia 2) déficit visual/escotomas 3) edema pulmonar 4) dor epigástrica

PAS média: _____/_____ mmHg: PAD média: _____/_____ mmHg

Proteinúria 24h: _____ Creatininúria 24h: _____

RPC: _____

Ecografia obstétrica: DBP: _____ CC: _____ CA: _____ CF: _____ IG: _____ sem _____d

Percentil crescimento: _____ IR UTd: _____ IR Ute: _____ Umb: _____ ACM: _____

	AO Direita
Velocidade sistólica AO(PSV)	
Velocidade mesodiastólica AO (PMV)	
Velocidade diastólica final AO (EDV)	
IR AO	
IP AO	
PR ou RPV	

Exames de gravidade das pré-eclâmpticas:

Ac. Úrico _____ Plaquetas _____ TGO _____
 LDH _____ Ht _____ Hb _____

DN: __/__/__ Peso ao nascimento: _____gramas na alta: _____gramas

IG/CAPURRO: _____ Apgar 1° min: _____ 5° min: _____

pH: _____ EB: _____

Mecônio: 1) sim 2) não

Tempo de internação: mãe: _____ RN: _____

Intercorrências maternas no parto: _____

Uso de MgSo4: 1) sim 2) não Prevenção: 3) eclâmpsia 4) paralisia cerebral

Complicações neonatais:

- 1) membrana hialina
- 2) hemorragia cerebral
- 3) infecção/sepsis neonatal
- 4) SARA
- 5) enterocolite necrotizante
- 7) icterícia neonatal
- 8) internação em UTI
- 9) morte neonatal - causa da morte: _____

Anexo 2 - Termo de Consentimento Informado Livre e Esclarecido

Título do projeto: “Razão entre os Picos de Velocidade no Doppler da Artéria Oftálmica em Gestantes com Pré-eclâmpsia: correlação com marcadores de gravidade de desfechos maternos e perinatais”

Você está sendo convidada a participar de um estudo. Por favor, leia com atenção este documento antes de assiná-lo. Se houver alguma frase que não for entendida, por favor converse e pergunte ao pesquisador responsável ou a qualquer membro da equipe que está lhe atendendo.

A pré-eclâmpsia é uma doença que ocorre somente na gestação e apresenta risco de complicações tanto maternas como fetais. Não se sabe por que a pré-eclâmpsia ocorre ou como melhor podemos preveni-la. Por essa razão, estudos são realizados constantemente, na tentativa de esclarecer o mecanismo da doença e, assim, chegarmos a novas formas de tratamento e prevenção.

O exame de ecografia obstétrica e os demais exames de sangue que a senhora fará, são realizados semanalmente como parte da rotina das pacientes internadas com pré-eclâmpsia. Este trabalho de pesquisa consiste em realizar uma ecografia Doppler no seu olho direito. Este exame será feito no mesmo momento que a senhora estiver fazendo o exame de ecografia do bebê e é o único exame que será acrescentado aos exames de sua rotina clínica.

A ecografia Doppler do olho direito é um exame simples, inócuo, indolor, com duração média de 5 a 10 minutos. Coloca-se uma parte (transdutor) do aparelho de ecografia sobre a pálpebra fechada, para observar o fluxo de sangue em uma artéria do olho (artéria oftálmica). O objetivo deste estudo é relacionar as alterações na artéria do olho com os casos graves da doença.

A participação no estudo não lhe trará benefício direto nesta gestação, mas contribuirá para o aumento do conhecimento sobre esta doença e seus resultados poderão auxiliar a realização de estudos futuros.

Além do exame do olho, é necessário também o preenchimento de um questionário com dados da sua gestação.

Os exames de ecografias do estudo não apresentam riscos para a senhora ou para seu bebê.

Em qualquer momento do estudo a senhora poderá desistir de sua participação o que não trará nenhum prejuízo ao seu atendimento.

Todas as pacientes que participarem serão acompanhadas até o momento da alta hospitalar após o parto.

Eu, _____, recebi as informações sobre os objetivos e a importância desta pesquisa de forma clara e concordo em participar do presente estudo, assim como concordo com a publicação de um artigo científico com os resultados deste estudo. Desta maneira, declaro que estou ciente e de acordo com a publicação dos resultados de exames

realizados durante a minha investigação médica, bem como de dados médicos sobre a minha gestação e história clínica que possam ser relevantes para a descrição do caso. Minha identidade não será revelada e não haverá custos envolvidos.

Sendo assim, reforço que este consentimento por mim manifestado é informado, voluntário e legítimo.

Estou ciente também que este termo de consentimento será emitido em duas vias, uma ficando com os pesquisadores e outra comigo.

Assinatura do paciente

Pesquisador que conduziu o processo de consentimento

Data: __/__/__

Pesquisadores responsáveis: Maria Teresa Pedrazzi Chaves, Sérgio Martins-Costa e José Geraldo Lopes Ramos

Em caso de dúvidas contatar com o Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do hospital por algum destes telefones: (051) 33597452; (051) 89461423 ou com o

Centro de Pesquisa do hospital pelo telefone/fax (51) 33597640 ou Email
cephcpa@hcpa.edu.br

TABELA 1. Características da população estudada por categoria de peak ratio da Artéria Oftálmica Materna

	PR<0.78	PR 0.78-0.98	PR ≥0.99	P
Idade (anos)	25 ±6.05	27.6±6.83	28.12±6.75	0.58**
IMC (kg/m ²)	33.78±4.6	34.26±7.5	32.86±7.0	0.80**
IG no diagnóstico (semanas)	33+4 ± 3	33+5±2.5	29+4±5 *	0.001**
Nuliparidade	2 (28.6)	17 (50)	9 (53)	0.53+
Hipertensão prévia	1 (14.3)	11 (32.4)	6 (35.3)	0.58+
Diabete gestacional	2 (28.6)	4 (11.8)	3 (17.6)	0.51+
RCF	2 (28.6)	14 (41.2)	11 (64.7)	0.17+
Doppler alterado na AU	1 (14.3)	8 (23.5)	9 (53)	0.06+
Anti-hipertensivo - AO Doppler	2 (28.6)	18 (53)	13 (76.5)	0.07+
MgSO ₄ – AO Doppler	1 (14.3)	8 (23.5)	2 (11.8)	0.57+
MgSO ₄ - uso internação	2(28.6)	20(58.8)**	14(82.4)**	0.04+
Anti-hipertensivo – uso internação	2 (28.6)	20 (58.8) *	14 (82.4) *	0.04+

[média±dp ou N (%)] 58 gestantes com Pré-eclâmpsia

*grupos diferentes

**ambos grupos diferem do grupo com PR < 0.78

Doppler alterado na AU –Diástole ausente ou reversa na Artéria Umbilical

RCF – restrição de crescimento fetal -(feto<percentil10)

IMC - índice de massa corporal(peso em kilogramas dividido pela altura ao quadrado)

Anti-hipertensivo AO Doppler.-uso de anti-hipertensivo no momento do exame da AO

MgSO₄ –AO Doppler- uso de MgSO₄ no momento do exame da AO.

IG-idade gestacional

Anti-hipertensivo –uso internação – medicação durante a internação

MgSo₄-uso internação- medicação durante a internação

+Teste exato de Fisher

** ANOVA

TABELA 2. Desfechos maternos adversos por categoria de peak ratio

(PR)	Peak ratio da Artéria Oftálmica			P
	< 0,78 (n= 7)	0,78 – 0,98 (n=34)	≥ 0,99 (n= 17)	
Desfechos maternos adversos				
Picos Hipertensivos PA≥160/110 mmHg	2 (28,6)	20 (58,8)	16 (94,1)*	0,004 +
Iminência de eclampsia	2(28,6)	13(38,2)	7(41,2)	0,85 +
Comprometimento do SNC (Eclâmpsia e/ou PRES)	0	2(5,9)	2(11,8)	0,55 +
Síndrome HeLLP	1(14,3)	4(11,0)	1(5,9)	0,76+
Internação em UTI materna	0	1(2,9)	0	0,70+
Desfechos compostos maternos graves#	3(42,9)	21(61,8)	17(100)*	0,004+

Média ± dp ou N (%)

*somente grupos diferentes

+ Teste exato de Fisher

desfechos compostos maternos: comprometimento do SNC-eclâmpsia ou síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES); síndrome HeLLP; picos hipertensivos; internação em UTI materna ou morte materna.

TABELA 3. Desfechos perinatais adversos por categoria de Peak ratio (PR) da AO

Desfechos perinatais adversos	< 0.78 (n=7)	0.78 – 0.98 (n=34)	≥ 0.99 (n=17)	P
RCF	2 (28.6)	14 (41.2)	11 (64.7)	0.17+
PIG	1 (14.3)	14 (41.2)	9 (52.9)	0.22+
Peso ao nascimento (g)#	2425±634	2028±735	1470±888*	0.013**
IG ao nascimento(semanas)#	35±2.5	35±2.5	32±4.2 *	0.008**
Acidemia ao nascimento	1 (14.3)	4 (11.8)	2 (13.3)	0.99+
Morte fetal	0	0	1 (5.9)	0.29+
Morte neonatal	0	1 (2.9)	2 (11.8)	0.33+
Apgar no 5° min < 7	1 (14.3)	4 (11.8)	4 (23.5)	0.55+
Internação em UTI neonatal	4 (57.1)	23 (67.6)	13 (76.5)	0.63+
Internação em UTI neo RN > 2500g	1 (14.3)	2 (5.9)	0	0.34+
Doppler alterado na Artéria Umbilical	1 (14.3)	8 (23.5)	9 (52.9)	0.06+
nascimento pré-termo < 32 semanas	1 (14.3)	7 (20.6)	7 (41.2)	0.22+
Desfechos compostos perinatais graves#	5 (71.4)	24 (72.7)	14 (82.4)	0.73+

[Média ± dp ou N (%)]

RCF – restrição de crescimento fetal

PIG –pequeno para idade gestacional

IG ao nascimento –idade gestacional ao nascimento

Doppler alterado na Artéria Umbilical-diástole zero ou reversa na Artéria Umbilical

**ANOVA

+ Teste exato de Fisher

desfechos compostos perinatais : peso fetal ao nascimento< percentil10 para idade gestacional; acidemia ao nascimento; Apgar no 5° min < 7; internação em UTI neonatal de RN com peso > 2500g;nascimento pré-termo < 32 semanas;

TABELA 4. Estimativa dos percentis 5 e 95 dos índices de resistência (IR), índices de pulsatilidade (IP), velocidade de pico sistólico (VPS), velocidade de pico diastólico (VPD), velocidade de fluxo diastólico final (VFDF) e razão entre os picos de velocidade mesodiastólico/sistólico (PR) de acordo com idade gestacional (IG)

IG	IR		IP		VPS		VPD		VFDF		RP	
	5	95	5	95	5	95	5	95	5	95	5	95
20	0,67	0,91	1,32	2,66	25,90	37,90	10,57	20,30	3,20	9,60	0,33	0,62
21	0,63	0,88	1,30	2,58	26,35	43,60	11,40	24,00	3,48	11,10	0,36	0,62
22	0,64	0,88	1,22	2,52	26,22	45,87	12,08	25,83	3,75	11,83	0,38	0,63
23	0,64	0,87	1,18	2,48	26,54	47,47	11,96	27,20	4,03	12,57	0,39	0,64
24	0,63	0,87	1,17	2,38	26,62	50,40	12,45	29,50	4,30	13,74	0,41	0,65
25	0,61	0,85	1,16	2,35	25,52	49,23	12,91	30,00	4,57	15,05	0,39	0,65
26	0,65	0,83	1,19	2,34	25,73	50,40	11,46	28,60	4,85	15,60	0,38	0,65
27	0,67	0,83	1,19	2,33	24,77	50,40	10,60	28,00	5,10	15,70	0,37	0,65
28	0,66	0,83	1,19	2,30	24,00	51,50	11,25	28,10	4,85	15,30	0,37	0,65
29	0,64	0,84	1,16	2,25	25,05	52,60	12,20	29,67	4,60	16,12	0,38	0,67
30	0,64	0,85	1,14	2,29	26,10	54,60	12,97	30,90	4,87	17,50	0,40	0,68
31	0,63	0,85	1,12	2,33	27,00	51,47	12,86	31,95	4,92	17,54	0,41	0,70
32	0,62	0,86	1,08	2,37	27,90	49,60	12,70	27,45	4,90	15,74	0,40	0,71
33	0,61	0,86	1,04	2,31	26,93	45,20	11,82	27,30	4,53	13,80	0,39	0,71
34	0,63	0,86	1,06	2,25	25,80	45,00	11,23	26,90	4,17	13,50	0,37	0,68
35	0,63	0,84	1,06	2,16	24,42	44,80	10,58	26,58	4,15	14,60	0,37	0,66
36	0,62	0,82	1,09	2,07	22,67	44,60	10,45	25,85	4,80	15,00	0,38	0,71
37	0,60	0,81	1,01	1,98	23,80	47,13	10,47	26,10	5,30	16,73	0,38	0,73
38	0,58	0,79	0,94	1,86	24,73	52,20	10,20	40,70	6,00	21,70	0,39	0,77
39	0,71	0,77	1,50	1,75	25,40	45,50	12,70	24,70	6,80	13,00	0,45	0,66

Adaptado por Stein NR, (2009) de Carneiro RS, et. al. (2008)

LISTA DE FIGURAS

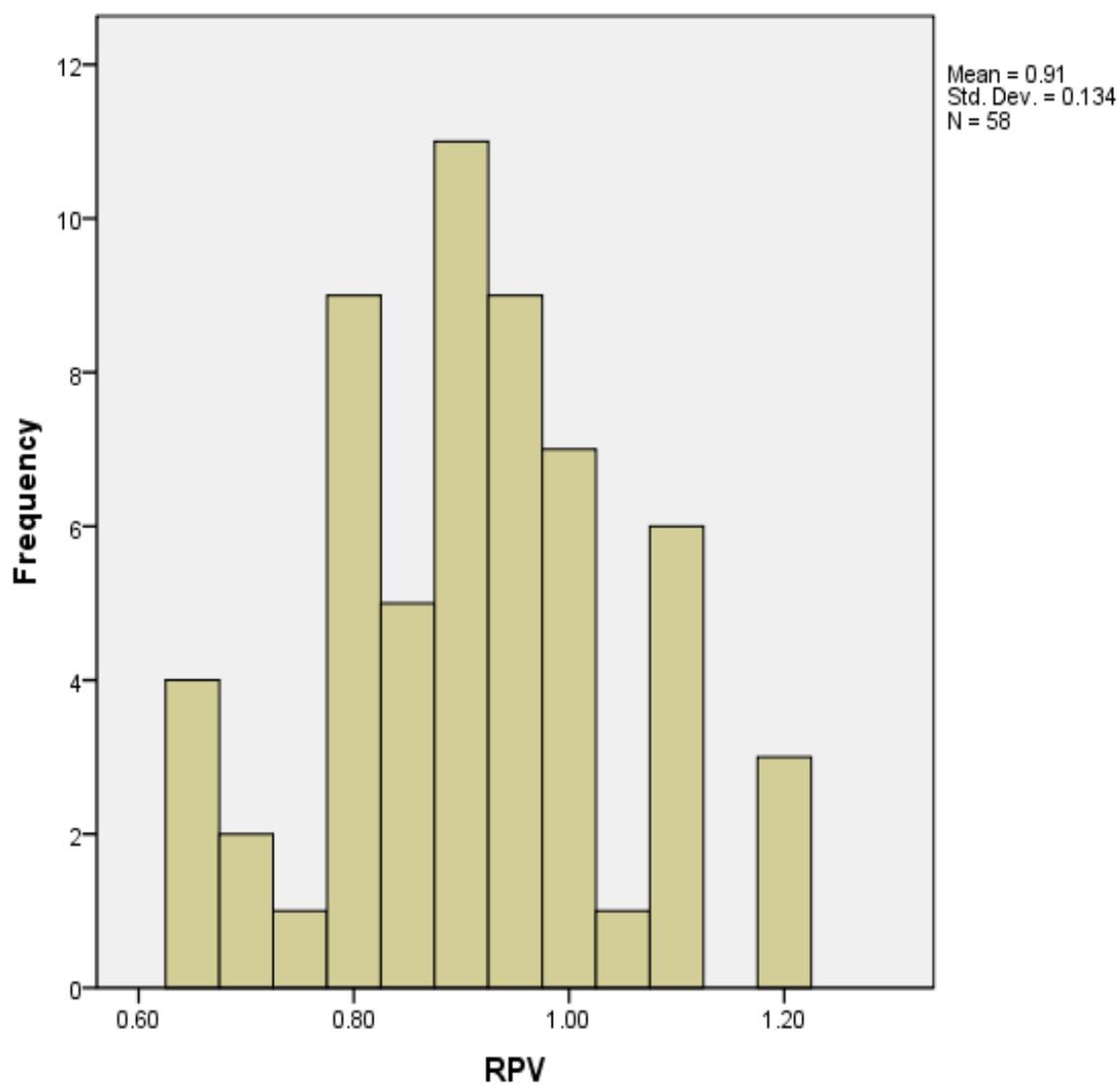


FIGURA 1. Histograma: distribuição das pacientes estudadas conforme o PR ou RPV

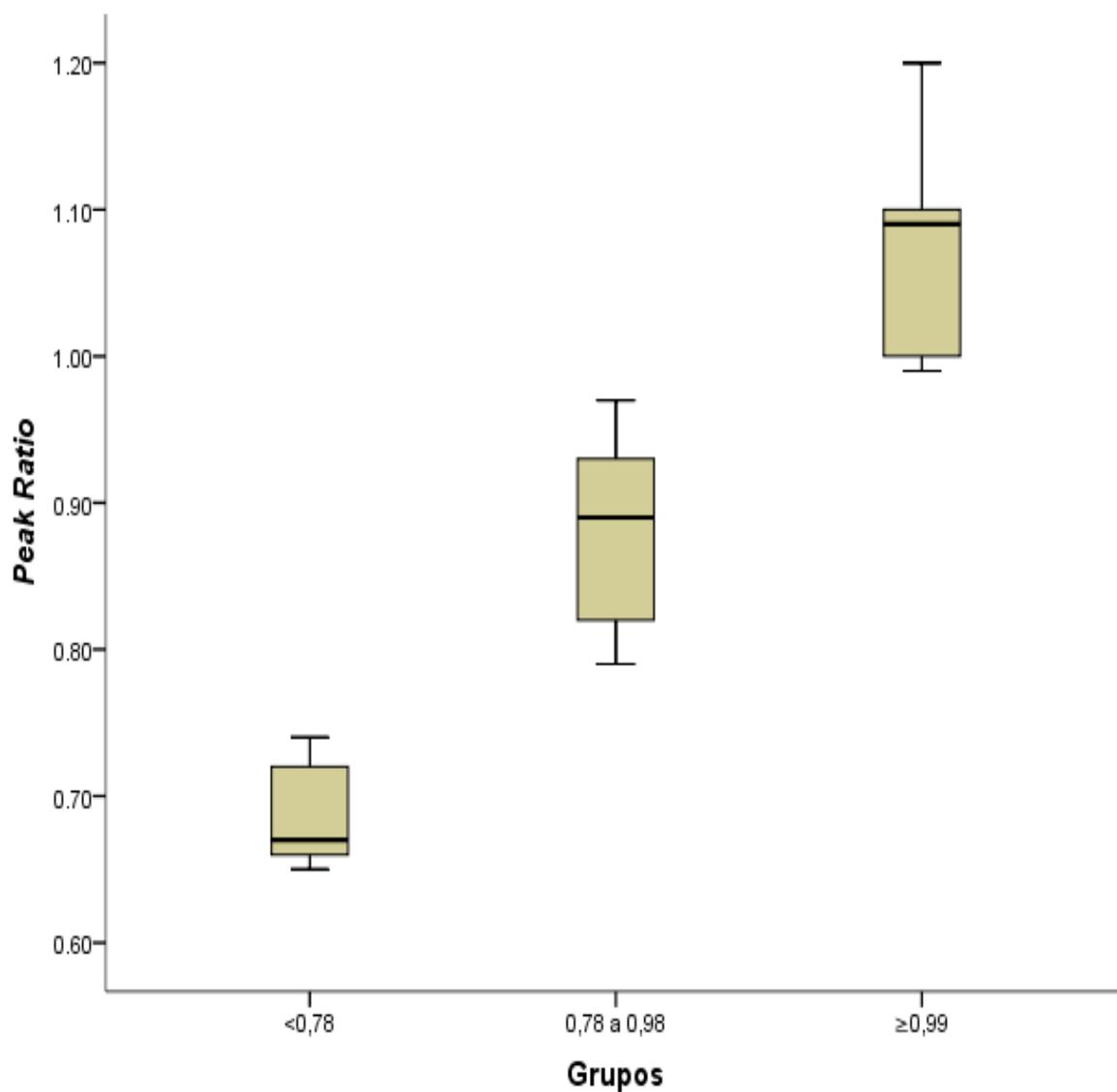


FIGURA 2. Distribuição dos grupos em relação aos níveis de peak ratio

Normal <0,7

Alterada 0,78 a 0,98

Muito Alterada ≥ 0,99

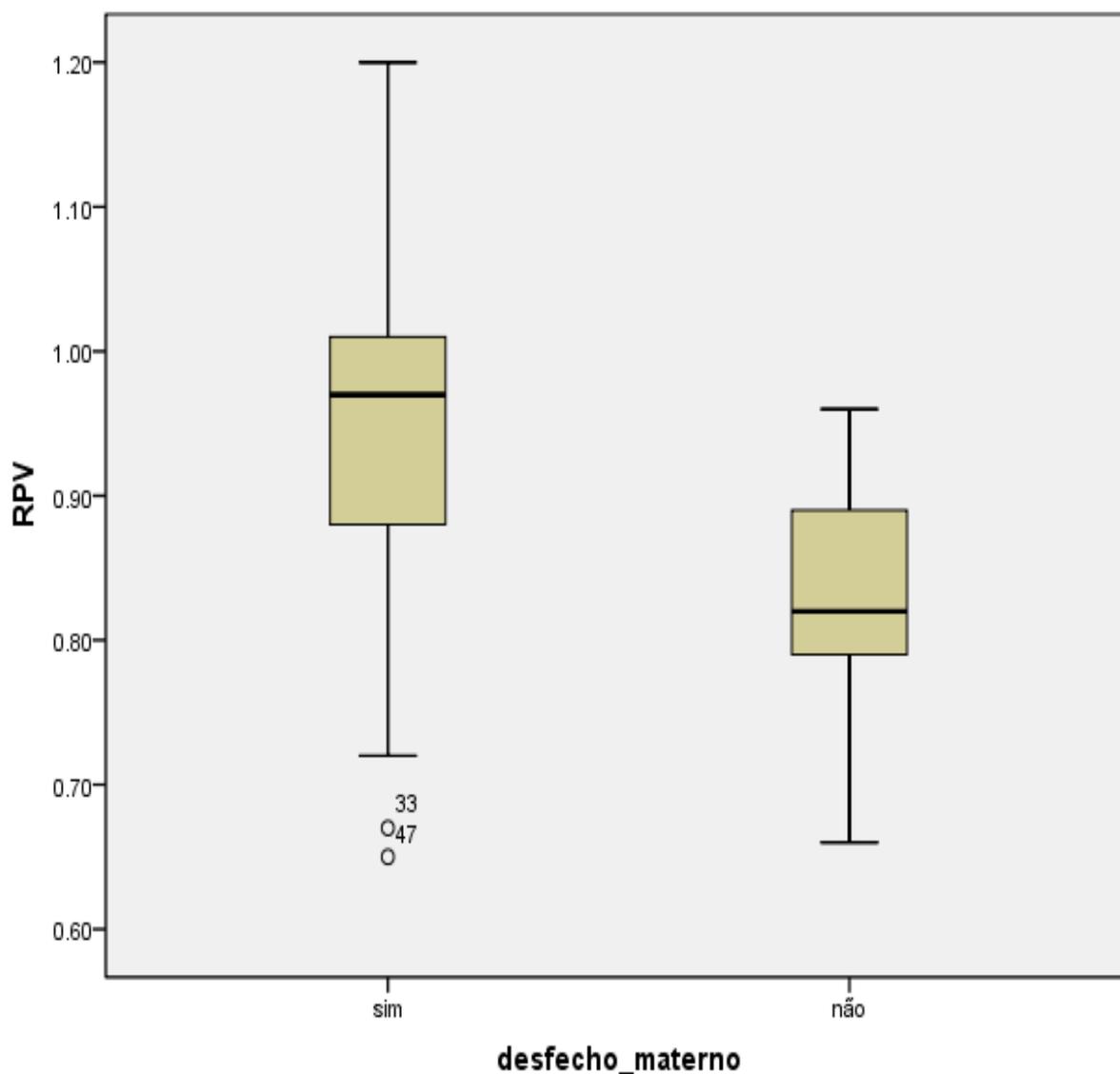


FIGURA 3. Desfechos maternos compostos: Valores de RPV ou PR conforme desfechos maternos compostos graves (média 0,95 e DP \pm 0,13) e não graves (média 0,82 e DP \pm 0,09) - $p < 0,001$

Sim - desfechos graves - 41 pacientes

Não - desfechos não graves - 17 pacientes

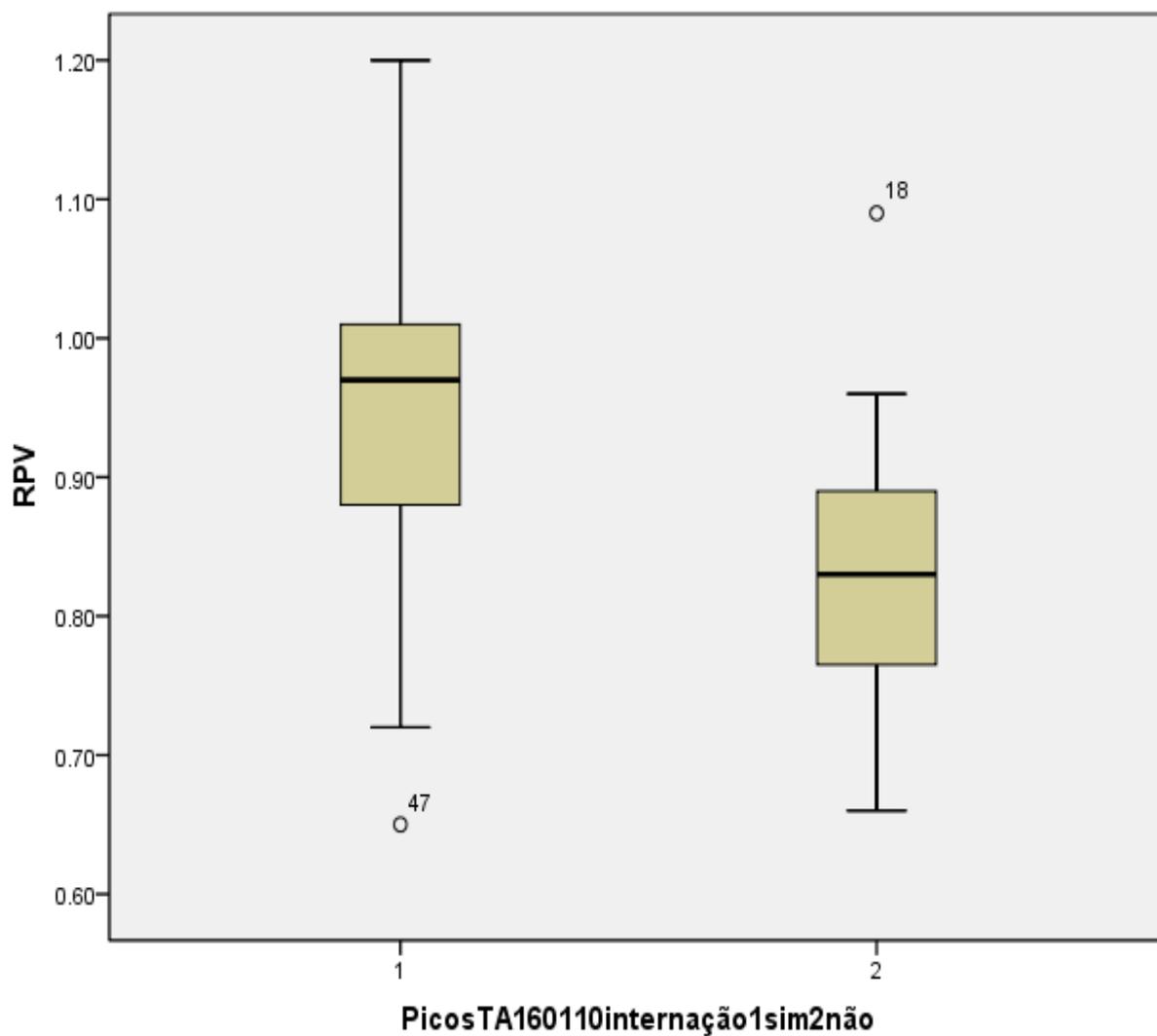


FIGURA 4. Picos hipertensivos durante internação: Valores de RPV ou PR conforme presença (m 0,95 DP 0,12) ou ausência (m 0,83 DP 0,1) de picos hipertensivos durante a internação - $p < 0,001$

- 1 - Presença de picos= 38 pacientes
- 2 - Ausência de picos= 20 pacientes

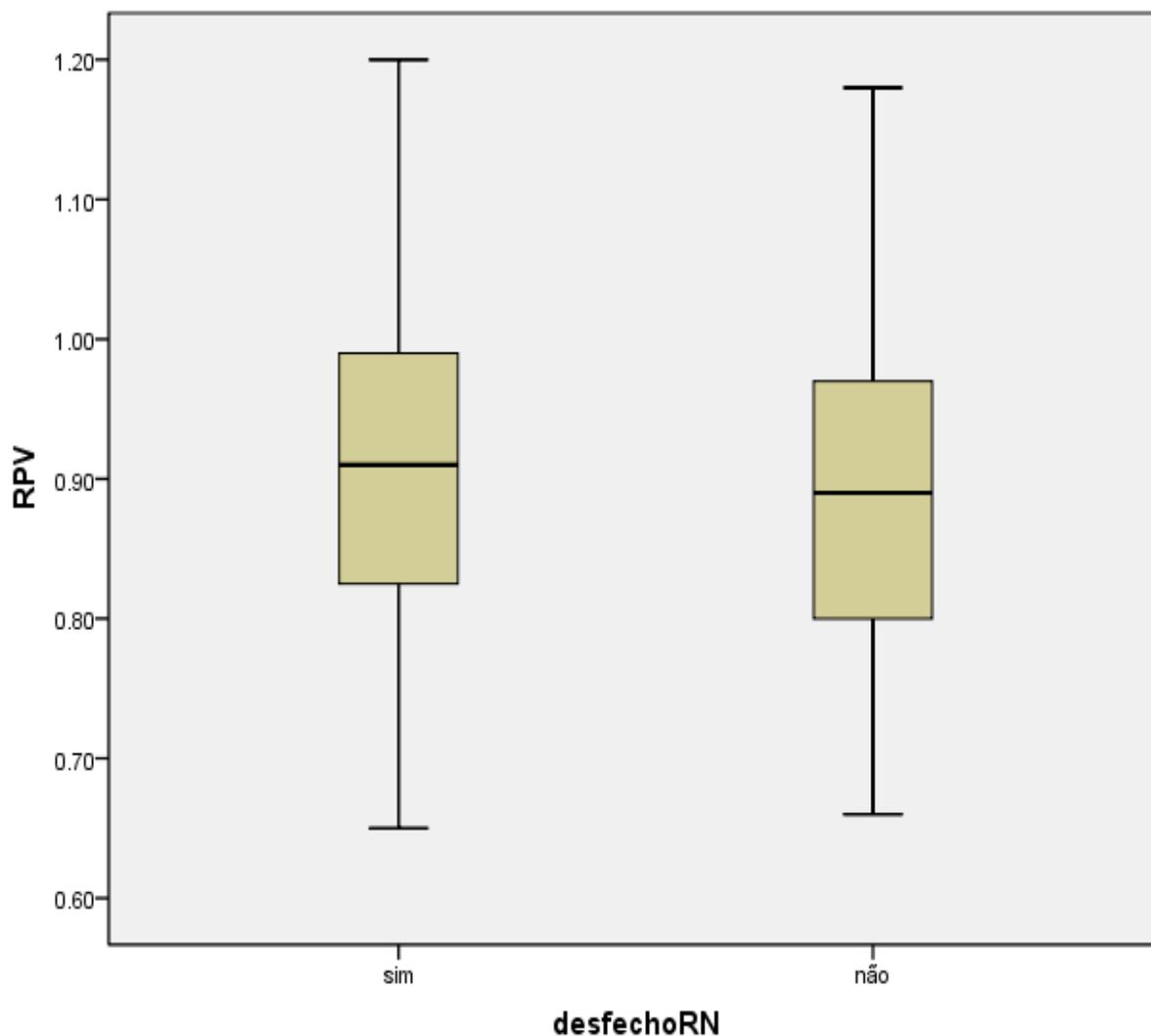
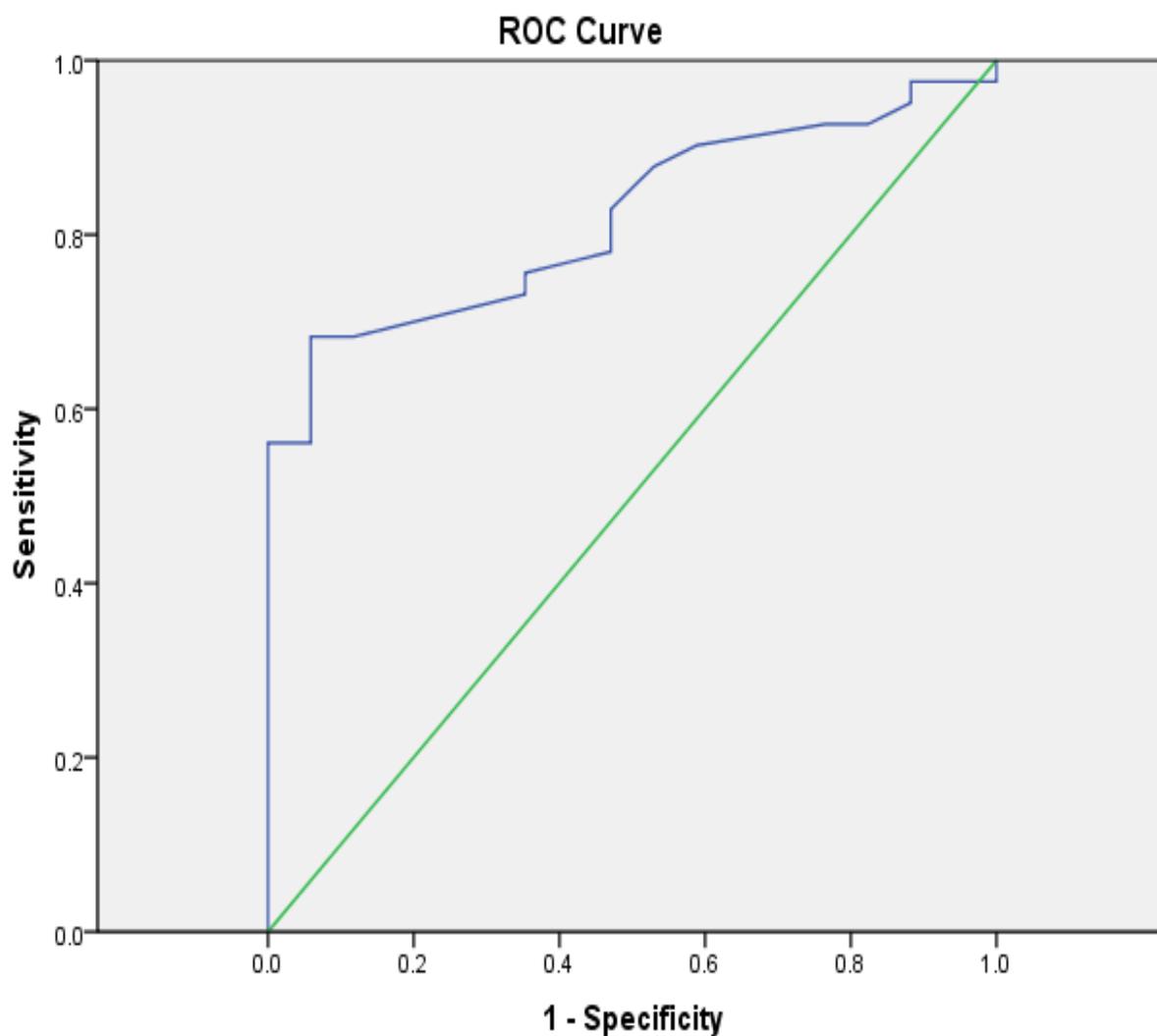


FIGURA 5. Desfechos perinatais: Valores de PR ou RPV conforme desfechos compostos perinatais graves (m 0,92 DP 0,14) e não graves (m 0,902 DP 0,13) - $p=0,709$ (não significativo)

Sim - 36 pacientes

Não - 21 pacientes

(- 1 RN sem desfecho por amostra inadequada de sangue do cordão)

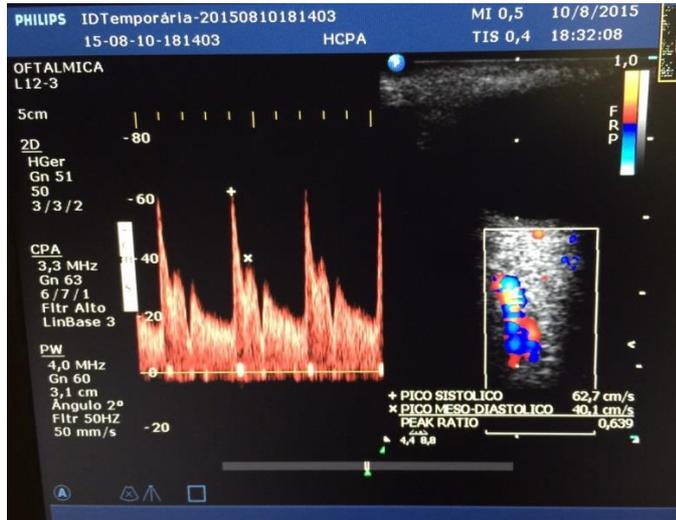


Diagonal segments are produced by ties.

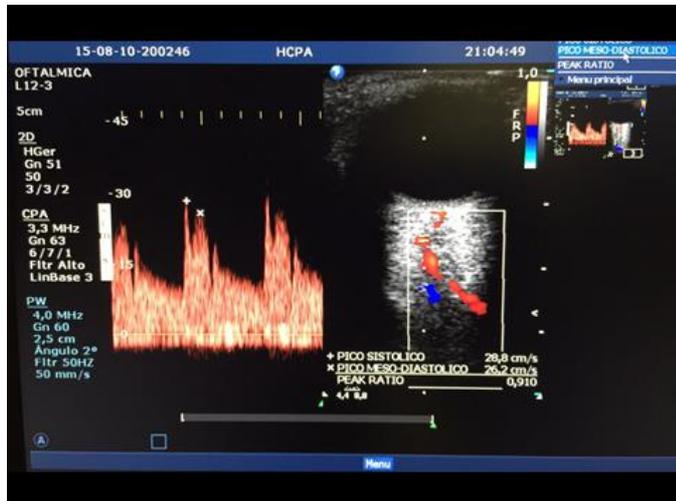
FIGURA 6. Curva ROC (PR Doppler na predição de desfechos compostos maternos adversos)

DESFECHOS MATERNOS: Curva ROC da variável PEAK RATIO (PR) em relação à presença (ou não) de desfechos compostos maternos graves (AUC=0,82; IC95%=0,71 a 0,92)

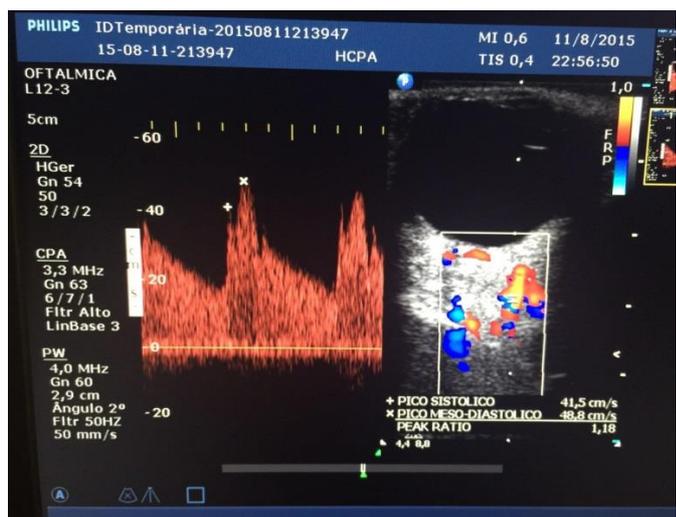
LISTA DE IMAGENS



PR NORMAL



PR ALTERADO



PR MUITO ALTERADO

REFERENCIAS

1. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005;365:785-99.
2. Loureiro R, Leite CC, Kahhale S, Freire S, Sousa B, Cardoso EF, et al. Diffusion imaging may predict reversible brain lesions in eclampsia and severe preeclampsia: initial experience. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;189:1350-5.
3. Gynecologists TACoOa. *Hypertension in Pregnancy* Washington, D.C.2013.
4. Hata T, Hata K, Moritake K. Maternal ophthalmic artery Doppler velocimetry in normotensive pregnancies and pregnancies complicated by hypertensive disorders. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1997;177:174-8.
5. Diniz AL MA, Santos MC, Sass N. Dopplervelocimetria colorida dos vasos orbitais: técnica de exame e anatomia vascular normal. *Radiologia Brasileira* 2004;37:287-90.
6. Takata M, Nakatsuka M, Kudo T. Differential blood flow in uterine, ophthalmic, and brachial arteries of preeclamptic women. *Obstetrics and gynecology*. 2002;100:931-9.
7. Von Dadelszen P, Magee LA. Pre-eclampsia: an update. *Current hypertension reports*. 2014;16:454.
8. Gaio DS, Schmidt MI, Duncan BB, Nucci LB, Matos MC, Branchtein L. Hypertensive disorders in pregnancy: frequency and associated factors in a cohort of Brazilian women. *Hypertension in pregnancy*. 2001;20:269-81.
9. Brasil MdSd. *Manual dos Comitês de Mortalidade Materna*. 3a ed. Brasilia, DF2007.
10. Kar M. Role of biomarkers in early detection of preeclampsia. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2014;8:BE01-4.
11. Tanquilli AL DG, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, Zeeman GG, Brown MA. Pregnancy Hypertension: The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: a revised statement from the ISSHP. *Pregnancy hypertension*. 2014;4:97-104.
12. Ramos JG, Martins-Costa SH, Mathias MM, Guerin YL, Barros EG. Urinary protein/creatinine ratio in hypertensive pregnant women. *Hypertension in pregnancy*. 1999;18:209-18.
13. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;183:S1-S22.
14. Barbosa AS, Pereira AK, Reis ZS, Lage EM, Leite HV, Cabral AC. Ophthalmic artery-resistive index and evidence of overperfusion-related encephalopathy in severe preeclampsia. *Hypertension*. 2010;55:189-93.
15. Hata T, Senoh D, Hata K, Kitao M. Ophthalmic artery velocimetry in pregnant women. *Lancet*. 1992;340:182-3.

16. Belfort MA, Giannina G, Herd JA. Transcranial and orbital Doppler ultrasound in normal pregnancy and preeclampsia. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1999;42:479-506.
17. Ohno Y, Kawai M, Wakahara Y, Kitagawa T, Kakihara M, Arie Y. Ophthalmic artery velocimetry in normotensive and preeclamptic women with or without photophobia. *Obstetrics and gynecology*. 1999;94:361-3.
18. Ayaz T, Akansel G, Hayirlioglu A, Arslan A, Suer N, Kuru I. Ophthalmic artery color Doppler ultrasonography in mild-to-moderate preeclampsia. *European journal of radiology*. 2003;46:244-9.
19. Carneiro RS, Sass N, Diniz AL, Souza EV, Torloni MR, Moron AF. Ophthalmic artery Doppler velocimetry in healthy pregnancy. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2008;100:211-5.
20. Diniz AL, Moron AF, dos Santos MC, Sass N, Pires CR, Debs CL. Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe pre-eclampsia. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2008;100:216-20.
21. Ray JG, Vermeven MJ, Schull MJ, Redermeire DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *The Lancet* 2005;366:1797-803
22. Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie-Nielsen E, Irgens LM. Fetal and maternal contributions to risk of preeclampsia: a population based study. *BMJ* 1998;316:1343-47.
23. Hata T, Senoh D, Hata K, Kitao M. Ophthalmic and Central Retinal velocimetry in Preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1995;40: 32-35.
24. Easterling TR, Benedetti TJ. Preeclampsia: A hyperdynamic disease model. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160(6):1447-1453.
25. Barbosa AS, Cabral ACV, ZSN Reis, Fernandes CAS, Pereira AK, Rezende CAL. A review of the ophthalmologic manifestation in severe preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2004 Nov.;239(suppl.1):1-213.
26. Diniz ALD, Moron AF, Santos MC, Sass N, Pires CR. Dopplerfluxometria das artérias oftálmica e central da retina em gestantes normais. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005; 27: 168-73.
27. Stein NR. Elevação da razão entre os picos de velocidade no estudo Doppler da artéria oftálmica de pacientes com pré-eclâmpsia. 2009; UFRGS:Porto Alegre-RS (dissertação de mestrado).
28. Brandão AH, Barbosa AS, Lopes AP, Leite HV, Cabral AC. Dopplerfluxometria de artérias oftálmicas e avaliação da função endotelial nas formas precoce e tardia da pré-eclâmpsia. *Radiol Bras*. 2012jan/fev; 45(1):20-23.

29. Paes MM, Diniz AL. Chronic perfusion changes and reduction in preeclampsia incidence in pregnant smokers: an ophthalmic artery Doppler study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28(17):2074-9
30. Belfort MA, Saade GR, Moise KJ. The effect of magnesium sulfate on maternal retinal blood flow in preeclampsia: A randomized placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167(6):1548-1553.
31. Gianina G, Belfort MA, Cruz AL, et al. Persistent cerebrovascular changes in postpartum preeclamptic women: a Doppler evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1213.
32. Carvalho. CF, Chammas. MC, Cerrillet. GG., *Princípios físicos do Doppler em ultra-sonografia, C.R., v.38, n.3, mai-jun, 2008.*
33. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel JP, Souza JP, on behalf of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG* 2014; 121(Suppl. 1): 14–24.
34. Lieb WE, Cohen SM, Merton DA, Shields JA, Mitchell DG, Goldberg BB. Color Doppler imaging of the eye and orbit. *Arch Ophthalmol* 1991;109:527–.
35. Matthiessen ET, Zeitz O, Richard G, Klemm M. Reproducibility of blood flow velocity measurements using color decoded Doppler imaging. *Eye* 2004;18:400–5
36. Freitas FM, Martins-Costa SH, Ramos JG, Magalhães, JA. *Rotinas em Obstetrícia, 2011, 6ª ed. cap.34; 525, ARTMED, Porto Alegre.*
37. Oliveira CA, Sá RA, Velarde LG, Silva FC, Vale FA, Netto HC. Changes in Ophthalmic Artery Doppler Indices in Hypertensive Disorders During Pregnancy. *J Ultrasound Med* 2013;32:609-616.
38. Alves JG, Yang B, Souza PC, Moura SB, Kane S, Costa FS. Reference Values of Maternal Ophthalmic Artery Doppler Variables in the First Trimester of Normal Pregnancy. *J Clin Ultrasound*, 2014, 42: 199-204.
39. Riskin-Mashiad S, Belfort AB, Saade GR, Herd AJ. Side-to-side Differences in Transcranial Doppler Parameters in Normotensive and Preeclamptic Pregnant Women. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 190, 194-8.
40. Olatunji RB, Adekanmi AJ, Obajimi MO, Roberts OA, Ojo TO. Maternal Ophthalmic Artery Doppler Velocimetry in Preeclampsia in Southwestern Nigeria. *I J of Women s Health* 2015;7 723-734.
41. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. ACOG Committee opinion no. 348. *Obstet Gynecol* 2006;108:1319-22).
42. Barros FC, Matijasevich A, Requejo JH, Giugliani E, Maranhão, Monteiro CA, Barros AJD, Bustreo F, Meriardi M, Victora CG. Recent Trends in Maternal,

Newborn, and Child Health in Brazil: Progress Toward Millennium Development Goals 4 and 5. *Am J of Public Health* 2010;100:1877-1889.

43. Matthiessen ET, Zeitz O, Richard G and Klemm M. Reproducibility of blood flow velocity measurements using colour decoded Doppler imaging. *Eye* (2004) 18, 400-405.

44. Matias DS, Costa RF, Matias BS, Correia LC. Doppler Velocimetry of the Orbital Vessels in Pregnancies Complicated by Preeclampsia. *J Clin Ultrasound* 2012