

Predição de pré-eclâmpsia por meio da dopplerfluxometria das artérias uterinas e da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial*

Prediction of preeclampsia by means of Doppler flowmetry of uterine artery and flow-mediated dilation of brachial artery

Aline Costa Calixto¹, Augusto Henriques Fulgêncio Brandão², Luana Lopes Toledo¹, Henrique Vítor Leite³, Antônio Carlos Vieira Cabral⁴

Calixto AC, Brandão AHF, Toledo LL, Leite HV, Cabral ACV. Predição de pré-eclâmpsia por meio da dopplerfluxometria das artérias uterinas e da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial. Radiol Bras. 2014 Jan/Fev;47(1):14-17.

Resumo **Objetivo:** Avaliar, para a predição de pré-eclâmpsia, a capacidade associada da dopplerfluxometria de artérias uterinas e da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (FMD), como métodos de avaliação da perfusão placentária e da função endotelial.

Materiais e Métodos: Um total de 91 pacientes consideradas de risco para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia foi recrutado do serviço de pré-natal de nossa instituição. Todas foram submetidas a FMD e a dopplerfluxometria de artérias uterinas entre 24 e 28 semanas de gestação. Cálculos de sensibilidade e especificidade dos dois exames isolados e associados foram realizados.

Resultados: Do total de 91 pacientes recrutadas, 19 desenvolveram pré-eclâmpsia, sendo que as restantes se mantiveram normotensas. Para a predição de pré-eclâmpsia, a dopplerfluxometria de artérias uterinas, através da presença da incisura protodiastólica bilateral, apresentou sensibilidade de 63,1% e especificidade de 87,5%. Considerando um valor de corte de 6,5%, a FMD apresentou sensibilidade de 84,2% e especificidade de 73,6%. Os dois testes associados, em análise paralela, apresentaram sensibilidade de 94,2% e especificidade de 64,4%.

Conclusão: A associação entre a dopplerfluxometria de artérias uterinas e a FMD mostrou-se uma estratégia interessante para a predição de pré-eclâmpsia, o que pode representar um impacto positivo no acompanhamento pré-natal das pacientes consideradas de risco para pré-eclâmpsia.

Unitermos: Pré-eclâmpsia; Dopplerfluxometria; Endotélio vascular; Predição.

Abstract **Objective:** To evaluate the association of Doppler of uterine artery and flow-mediated dilation of brachial artery (FMD) in the assessment of placental perfusion and endothelial function to predict preeclampsia.

Materials and Methods: A total of 91 patients considered as at risk for developing preeclampsia were recruited at the prenatal unit of the authors' institution. All the patients underwent FMD and Doppler of uterine arteries between their 24th and 28th gestational weeks. Calculations of sensitivity and specificity for both isolated and associated methods were performed.

Results: Nineteen out of the 91 patients developed preeclampsia, while the rest remained normotensive. Doppler flowmetry of uterine arteries with presence of bilateral protodiastolic notch had sensitivity of 63.1% and specificity of 87.5% for the prediction of preeclampsia. Considering a cutoff value of 6.5%, FMD showed sensitivity of 84.2% and specificity of 73.6%. In a parallel analysis, as the two methods were associated, sensitivity was 94.2% and specificity, 64.4%.

Conclusion: The association of Doppler study of uterine arteries and FMD has proved to be an interesting clinical strategy for the prediction of preeclampsia, which may represent a positive impact on prenatal care of patients considered as at high-risk for developing such a condition.

Keywords: Preeclampsia; Doppler flowmetry; Vascular endothelium; Prediction.

* Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil. Apoio financeiro: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig).

1. Médicas Ginecologistas e Obstetras do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

2. Doutor, Médico Ginecologista e Obstetra do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

3. Doutor, Professor Associado do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

4. Doutor, Professor Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. Augusto Henriques Fulgêncio Brandão. Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Maternidade Otto Cirne-HC. Avenida

INTRODUÇÃO

As doenças hipertensivas específicas da gravidez são responsáveis pela maior parcela da mortalidade materna e morbidade perinatal no mundo. A pré-eclâmpsia (PE) destaca-se nesse cenário, aumentando o risco de eventos como descolamento prematuro de placenta, insuficiência renal

Professor Alfredo Balena, 110, 4º andar, Santa Efigênia. Belo Horizonte, MG, Brasil, 30130-100. E-mail: augustohfbrandao@hotmail.com.

Recebido para publicação em 7/4/2013. Aceito, após revisão, em 2/9/2013.

aguda, hemorragia cerebral, insuficiência hepática, edema pulmonar e coagulação intravascular disseminada, além da possível progressão às formas graves, como eclâmpsia e síndrome HELLP. No mundo, 10–15% das mortes maternas estão diretamente associadas à PE ou à eclâmpsia⁽¹⁾. A morbi-mortalidade é também importante no feto e no recém-nascido, em função do risco aumentado de crescimento intrauterino restrito e parto pré-termo nas gestações afetadas pela PE.

Apesar da relevância clínica e social desta afecção, a sua predição mostra-se um desafio ainda nos dias atuais e, portanto, uma área fértil para estudos.

A PE é uma condição multifatorial caracterizada por elevação da pressão arterial associada a proteinúria, com manifestação clínica na segunda metade da gestação, tipicamente. É conhecida e documentada a sua associação aos problemas no desenvolvimento da vascularização placentária no início da gravidez^(2,3). Essas alterações podem resultar em hipoperfusão da placenta e, assim, causar hipóxia e isquemia. A partir disso, a produção de fatores antiangiogênicos e outras substâncias capazes de provocar disfunção endotelial sistêmica é aumentada. Um endotélio lesado é caracterizado por aumento da permeabilidade vascular, vasoconstrição, ativação do sistema de coagulação e hemólise microangiopática. Todas essas alterações descritas são as responsáveis pela hipertensão, pela proteinúria e pelas outras manifestações clínicas da PE – distúrbios visuais, cefaleia, epigastralgia, trombocitopenia e comprometimento hepático.

A disfunção endotelial sistêmica que ocorre a partir da cadeia de eventos iniciada com a placentação inadequada explica as manifestações clínicas da PE⁽⁴⁾. Elevação da pressão arterial resulta de uma desregulação no controle do tônus da parede vascular. Proteinúria e edema são causados pelo aumento da permeabilidade vascular. Coagulopatia é resultado da expressão endotelial anormal de fatores da coagulação. Cefaleia e convulsão, sintomas visuais, epigastralgia e restrição do crescimento fetal são sequelas da disfunção endotelial vascular de órgãos-alvos – cérebro, fígado, rins e placenta.

Evidências laboratoriais que corroboram a relação entre disfunção endotelial sistêmica e PE incluem: aumento da concentração sanguínea de fibronectina, fator VIII e tromboomodulina⁽⁵⁾; vasodilatação fluxo-mediada prejudicada⁽⁶⁾; vasorrelaxamento acetilcolina-mediada prejudicada⁽⁷⁾; diminuição da produção de vasodilatadores, como óxido nítrico e prostaciclina; aumento da produção de vasoconstritores, tais como endotelinas e tromboxanos; e biofísicamente, pelo comprometimento da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (FMD)^(8,9).

A partir deste breve entendimento sobre a fisiopatologia da PE, pode-se perceber a má perfusão placentária e a disfunção endotelial como os dois eventos mais marcantes no desenvolvimento desta afecção. Uma vez que ambos antecedem as manifestações clínicas da doença e considerando as evidências citadas, sugere-se que métodos clínicos que avaliem esses dois eventos possam ser úteis para a predição da PE.

O objetivo do presente estudo é avaliar a associação entre a dopplerfluxometria de artérias uterinas e a FMD como métodos de predição de PE. Os testes avaliam, respectivamente, a perfusão placentária e a função endotelial, como já visto, determinantes nos eventos-base da fisiopatologia da PE, que antecedem as manifestações clínicas da doença.

MATERIAIS E MÉTODOS

Pacientes

Um total de 91 pacientes foi recrutado no serviço de pré-natal de alto risco do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) para este estudo longitudinal. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HC-UFMG. Após a consulta médica regular de pré-natal entre 24⁺⁰ semanas e 27⁺⁶ semanas de gestação, as pacientes foram convidadas a participar da presente pesquisa. As pacientes selecionadas para participar do estudo foram informadas da sua realização no momento do recrutamento e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Após o consentimento, as pacientes foram submetidas ao exame de FMD e dopplerfluxometria de artérias uterinas. Todos os exames foram realizados sempre por um mesmo profissional do HC-UFMG, treinado e certificado em ultrassonografia.

Desse total de 91 pacientes, 19 gestações foram complicadas pela PE e 72 gestantes não foram diagnosticadas com PE até duas semanas após o parto. Todas as pacientes selecionadas para o estudo apresentavam pelo menos um dos seguintes fatores de risco para o desenvolvimento de PE, segundo estudo de Duckitt et al.⁽¹⁰⁾: hipertensão arterial crônica (23; 25,5%); diabetes mellitus pré-gestacional (segundo critérios definidos pela American Diabetes Association em 2011⁽¹¹⁾) (16; 17,5%); história pessoal de PE em gestação anterior (21; 23,0%); história familiar (mãe ou irmã) de PE (16; 17,5%); índice de massa corporal elevado (definido como > 35 kg/m²) (15; 16,5%).

Considerou-se portadora de hipertensão arterial crônica: a paciente que havia sido diagnosticada como hipertensa antes da gestação; a que apresentava níveis pressóricos superiores a 140 × 90 mmHg antes da 20^a semana de gestação; a que permaneceu hipertensa por, no mínimo, 12 semanas após o parto. O diagnóstico de PE foi realizado de acordo com os critérios definidos pelo National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, 2000⁽¹²⁾. Segundo esta classificação, a PE é definida como elevação da pressão arterial após 20 semanas de gestação (níveis pressóricos ≥ 140 × 90 mmHg em duas medidas com intervalo de seis horas), acompanhada pela presença de proteinúria (1+ ou mais na medida de proteinúria de fita ou proteinúria 24 horas maior que 0,3 g/24 horas). A sobreposição de PE em pacientes com hipertensão arterial crônica foi considerada, de acordo com boletim do American College of Obstetricians and Gynecologists⁽¹³⁾, modificado em nosso serviço, quando um dos seguintes fatores se fazia presente: 1) elevações acentuadas da pressão arterial

(maior que 160 × 110 mmHg); 2) proteinúria maciça (mais de 2,0 g/24 horas); 3) os níveis pressóricos aumentavam significativamente após um período de bom controle; 4) a creatinina sérica atingindo valores superiores a 1,2 mg/dl.

Métodos

Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial

A técnica de avaliação da FMD foi realizada usando-se aparelho de ultrassonografia com Doppler colorido SonoAce 8800 (Medison; Seul, Coreia do Sul) com transdutor linear de 4–8 MHz. As pacientes foram colocadas em repouso por 15 minutos, em decúbito dorsal. Realizou-se a medida da pressão arterial de todas as gestantes e a artéria braquial foi identificada medialmente na fossa antecubital do membro superior dominante. Uma imagem do vaso foi obtida a aproximadamente 5 cm do cotovelo do membro superior, realizado um corte longitudinal (modo B) durante o momento de menor distensão do vaso, que corresponde à diástole cardíaca, sendo obtida através do resgate de imagens pelo *cine loop* do equipamento. A imagem foi congelada para obtenção da média de três medidas do calibre do vaso (D1). Após esta primeira aferição, o manguito do esfigmomanômetro, posicionado distalmente (no antebraço) ao local da medida da artéria braquial, foi insuflado por 5 minutos até uma pressão superior a 250 mmHg, e posteriormente desinsuflado vagarosamente. A média de três novas medidas do calibre do vaso foi obtida com a mesma técnica descrita anteriormente, após um minuto da desinsuflação do manguito (D2). O valor da FMD foi obtido pelo cálculo da seguinte fórmula:

$$\text{FMD (\%)} = [(D2 - D1)/D1] \times 100$$

onde: D1 = diâmetro basal e D2 = diâmetro pós-oclusão.

Dopplerfluxometria de artérias uterinas

A dopplerfluxometria de artérias uterinas é realizada com o transdutor convexo com 3,5 MHz de frequência. A insuflação das artérias é feita em seu terço proximal, com angu-

lação máxima de 60°. A avaliação de fluxo das artérias uterinas é feita a partir de uma onda, similar a no mínimo três outras simétricas encontradas. A presença da incisura protodiastólica foi o parâmetro considerado na onda de fluxo, sendo o exame considerado alterado somente se a incisura esteve presente bilateralmente.

Análise estatística

A normalidade dos dados contínuos foi verificada com o teste de Shapiro-Wilk. O teste *t* de Student foi utilizado para comparação de variáveis com distribuição normal entre os grupos de pacientes que desenvolveram PE e o grupo que não desenvolveu PE. O teste qui-quadrado de Pearson foi utilizado para comparação de variáveis categóricas e o teste *t* de Student de para comparação de variáveis contínuas sem distribuição normal. Significância estatística foi definida com $p < 0,05$. As análises foram feitas utilizando-se o *software SPSS*® 19 (SPSS Inc.; Chicago, EUA). Os cálculos de sensibilidade e especificidade foram feitos isoladamente ou associados em paralelo. Para determinação do valor de corte da FMD foi utilizado valor definido em estudo realizado em nossa instituição, com população considerada de alto risco para desenvolvimento de PE.

RESULTADOS

Das 91 pacientes selecionadas, 19 desenvolveram PE e 72 permaneceram normotensas durante a gestação toda, o parto e puerpério. A Tabela 1 apresenta os dados demográficos e gestacionais, assim como análise dos testes ultrassonográficos das pacientes que desenvolveram PE e do grupo sem desenvolvimento de PE.

A dopplerfluxometria de artérias uterinas foi considerada alterada quando se verificou a presença de incisuras protodiastólicas bilateralmente. O exame de FMD foi considerado alterado se o valor percentual de dilatação da artéria braquial após a hiperemia induzida foi inferior a 6,5%. A Tabela 2 apresenta os valores de sensibilidade e especifici-

Tabela 1—Características das pacientes recrutadas para o estudo.

Variável	Pré-eclâmpsia (n = 19)	Normotensas (n = 72)	Valor-p
Idade materna (média ± desvio-padrão)	30,42 ± 4,36	29,18 ± 6,24	0,418*
Peso pré-concepcional (mediana ± intervalo interquartil)	64 ± 20	62 ± 21	0,341†
Número de gestações (mediana ± intervalo interquartil)	2,00 ± 3,1	2,50 ± 3,55	0,140†
Primigestas – n (%)	6 (31,6)	21 (29,2)	0,092‡
Idade gestacional do parto (mediana ± intervalo interquartil)	35 ± 6	39 ± 1	< 0,001†
Peso fetal (mediana ± intervalo interquartil)	2620 ± 623	3100 ± 288	< 0,001†
Índice de massa corporal (mediana ± intervalo interquartil)	23,03 ± 7,23	23,10 ± 8,11	0,278†
Incisura bilateral			< 0,0001‡
Presente	12 (63,2)	9 (12,5)	
Ausente	7 (36,8)	63 (87,5)	
Dilatação fluxo-mediada			
24 ⁺⁰ a 27 ⁺⁶ semanas (mediana ± intervalo interquartil)	3,00 ± 3,00	9,00 ± 5,00	< 0,0001†
Pressão arterial média			
24 ⁺⁰ a 27 ⁺⁶ semanas (mediana ± intervalo interquartil)	93,33 ± 10,00	83,33 ± 10,00	0,082†

* Teste *t* de Student; † Teste não paramétrico de Mann-Whitney; ‡ Teste qui-quadrado.

Tabela 2—Predição de pré-eclâmpsia por meio da dopplerfluxometria de artérias: IPB e FMD.

	Sensibilidade	Especificidade
IPB	63,1%	87,5%
FMD – <i>cut-off</i> 6,5%	84,2%	73,6%
Associação em paralelo IPB + FMD	94,2%	64,4%

IPB, incisura protodiastólica bilateral; FMD, dilatação fluxo-mediada da artéria braquial.

dade dos testes, isolados ou associados em paralelo, para a predição de PE.

DISCUSSÃO

A identificação de gestantes de risco aumentado para a PE pode determinar um acompanhamento pré-natal mais especializado e rigoroso, permitir intervenções mais precoces caso necessário e, assim, conseguir prever e até mesmo alterar a história natural da PE, melhorando os resultados maternos e perinatais relacionados à afecção^(2,14).

Com relação à análise dos dados demográficos e gestacionais como determinantes na predição da PE, apenas a idade gestacional no parto, o peso fetal, a presença de incisura protodiastólica bilateral à dopplerfluxometria de artérias uterinas e a presença de alteração à FMD mostraram diferença estatisticamente significativa entre o grupo de normotensas e o grupo que desenvolveu PE.

A análise dos resultados obtidos demonstra o incremento da sensibilidade (94,2%) para predição de PE quando feita uma associação em paralelo entre a identificação da presença de incisura protodiastólica bilateral e a alteração dos valores de FMD, quando comparado à sua avaliação como fatores de predição isolados (63,1% e 84,2%, respectivamente). A lesão endotelial avaliada pela FMD já está bem estabelecida em pacientes com diagnóstico de PE, em suas formas tardia e precoce⁽¹⁵⁾. Em estudo desenvolvido por Savvidou et al., a associação dos métodos foi capaz de identificar pacientes em risco de desenvolvimento de PE e crescimento intrauterino restrito, melhor que a dopplerfluxometria de artérias uterinas isoladamente⁽¹⁶⁾. Em relação à FMD, seu uso isolado no final do segundo trimestre gestacional foi capaz de identificar aproximadamente 90% dos casos de PE, em estudo realizado por Takase et al.⁽¹⁷⁾. Os resultados de FMD são significativamente menores em pacientes com posterior desenvolvimento de PE desde a 24ª semana gestacional^(18,19).

A associação entre a avaliação indireta da função endotelial pela FMD e da perfusão placentária pela dopplerfluxometria das artérias uterinas mostrou-se de elevada acurácia na predição do desfecho de PE. Nessa perspectiva, vislumbramos novos estudos que aprofundem a avaliação direta da função endotelial, como marcadores bioquímicos como a dimetilarginina assimétrica, os fatores de angiogênese e os peptídeos vasoativos. Isso tornaria possível a identificação de um grupo que poderia se beneficiar de exames mais invasivos, como o teste da angiotensina II, ou mesmo de tera-

pias ainda em estudo, como a suplementação dietética com L-arginina ou mesmo a administração de angiotensina 1-7. Além disso, a FMD poderia ser aplicada para se avaliar a resposta à introdução desses fármacos. Pode-se teorizar que, caso a lesão endotelial estabelecida seja revertida, ocorra concomitante diminuição no risco de desenvolvimento de PE.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. The World Health Report 2005 – make every mother and child count. Geneva: World Health Organization; 2005.
2. Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2008;112(2 Pt 1):359–72.
3. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008;30(3 Suppl):S1–48.
4. Pennington KA, Schlitt JM, Jackson DL, et al. Preeclampsia: multiple approaches for a multifactorial disease. *Dis Model Mech.* 2012;5:9–18.
5. Lyall F, Greer IA. The vascular endothelium in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Rev Reprod.* 1996;1:107–16.
6. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension.* 2005;46:1243–9.
7. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol.* 2010;5:173–92.
8. Savvidou MD, Kametas NA, Donald AE, et al. Non-invasive assessment of endothelial function in normal pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;15:502–7.
9. Castro PT, Montenegro CAB, Carvalho ACP, et al. Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial em mulheres com artrite reumatóide. *Radiol Bras.* 2007;40:247–50.
10. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2005;330:565.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2011. *Diabetes Care.* 2011;34 Suppl 1:S11–61.
12. [No authors listed]. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:S1–S22.
13. ACOG Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol.* 2002;99:159–67.
14. Plasencia W, Maiz N, Poon L, et al. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks and 21 + 0 to 24 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32:138–46.
15. Brandão AHF, Barbosa AS, Lopes APBM, et al. Dopplerfluxometria de artérias oftálmicas e avaliação da função endotelial nas formas precoce e tardia da pré-eclâmpsia. *Radiol Bras.* 2012;45:20–3.
16. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, et al. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet.* 2003;361:1511–7.
17. Takase B, Goto T, Hamabe A, et al. Flow-mediated dilation in brachial artery in the second half of pregnancy and prediction of pre-eclampsia. *J Hum Hypertens.* 2003;17:697–704.
18. Brandão AH, Cabral MA, Leite HV, et al. Endothelial function, uterine perfusion and central flow in pregnancies complicated by preeclampsia. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99:931–5.
19. Brandão AH, Pereira LM, Gonçalves AC, et al. Comparative study of endothelial function and uterine artery doppler velocimetry between pregnant women with or without preeclampsia development. *J Pregnancy.* 2012;2012:909315.